8.ª EDICIÓN

Manual de quimioterapia del cáncer

Edited by
Roland T. Skeel
Samir N. Khleif

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins
Philadelphia · Baltimore · New York · London
Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo

Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D
Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Traducción
Beatriz Magri Ruiz
Traductora-intérprete de conferencia

M. Jesús del Sol Jaquotot
Licenciada en Medicina y Cirugía

Revisión científica
Cristina Garzón Rodríguez
Médico especialista;
Coordinadora de Investigación,
Servicio de Cuidados Paliativos,
Institut Català d'Oncologia

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)
Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
ISBN edición en español: 978-84-15419-54-9
Depósito legal: M-21631-2012

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Handbook of Cancer, Chemotherapy, eighth edition*, de Roland T. Skeel y Samir N. Khleif, publicada por Lippincott Williams & Wilkins
Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins

530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106351
West Camden Street
Baltimore, MD 21201

ISBN edición original: 978-1-60831-782-0

Composición: Servei Gràfic NJR, S.L.
Impresión: Data Reproductions Corp.
Impreso en USA

COLABORADORES

Haitham S. Abu-Lebdeh, M.D., M.Sc.
Assistant Professor,
Division of Endocrinology,
Mayo Clinic;
Consultant,
Department of Medicine,
St. Mary's Hospital-Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota

Mark T. Andolina, M.D.
Clinical Instructor and Fellow,
Department of Hematology/Oncology,
University Hospital Cincinnati,
Cincinnati, Ohio

Tracy T. Batchelor, M.D.
Associate Professor,
Department of Neurology,
Harvard Medical School;
Associate Neurologist,
Department of Neurology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Rachid Baz, M.D.
Assistant Member,
Department of Malignant Hematology,
H. Lee Moffitt Cancer Center;
Assistant Professor of Oncologic Services,
College of Medicine,
University of South Florida,
Tampa, Florida

Robert S. Benjamin, M.D.
Chairman,
P.H. & Fay E. Robinson Distinguished Professor,

Department of Sarcoma Medical Oncology,
University of Texas Medical Branch Anderson Cancer Center,
Houston, Texas

Al B. Benson III, M.D.
Professor,
Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine,
Feinberg School of Medicine,
Northwestern University;
Professor,
Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine,
Northwestern Memorial Hospital,
Chicago, Illinois

Keith C. Bible, M.D., Ph.D.
Associate Professor,
Division of Medical Oncology,
Department of Oncology,
Mayo Clinic;
Consultant,
Department of Oncology,
St. Mary's Hospital-Mayo Clinic,
Rochester, Minnesota

Michael J. Birrer, M.D., Ph.D.
Professor,
Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Cambridge, Massachusetts;
Director,
Medical Gynecologic Oncology and Gynecologic Cancer Research Program,
Department of Gynecologic Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Rekha T. Chaudhary, M.D.
Adjunct Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
University of Cincinnati,
Cincinnati, Ohio

Bruce D. Cheson, M.D.
Head of Hematology;

Professor of Medicine,
Division of Hematology/Oncology,
Georgetown University Hospital,
Washington, District of Columbia

Brendan D. Curti, M.D.
Earle A. Chiles Research Institute,
Providence Cancer Center,
Portland, Oregon

Colleen Darnell, M.D.
Clinical Instructor and Resident,
Department of Internal Medicine,
The University of Cincinnati;
Resident,
Department of Internal Medicine,
University Hospital of Cincinnati,
Cincinnati, Ohio

Joan M. Duggan, M.D., F.A.C.P., A.A.H.I.V.S.
Professor of Medicine and Physiology, Pharmacology, Metabolism and Cardiovascular Science;
Program Director, Infectious Diseases Fellowship;
Program Director/Medical Director, Ryan White Parts C and D,
Department of Medicine,
Division of Infectious Diseases,
The University of Toledo-Health Science Campus, College of Medicine,
Toledo, Ohio

April Fitzsimmons Eichler, M.D., M.P.H.
Assistant Professor,
Department of Neurology,
Harvard Medical School;
Assistant Neurologist,
Department of Neurology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Khaled el-Shami, M.D.
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Georgetown University Hospital,
Washington, District of Columbia

Michael J. Fisch, M.D., M.P.H., F.A.C.P.
Chair,

Department of General Oncology,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, Texas

Kathleen S.N. Franco-Bronson, M.D.
Professor of Medicine and Psychiatry;
Associate Dean of Admissions and Student Affairs,
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine,
Cleveland, Ohio

Olga Frankfurt, M.D.
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center,
Northwestern University,
Chicago, Illinois

David E. Gerber, M.D.
Assistant Professor,
Department of Internal Medicine-Hematology/Oncology,
University of Texas Southwestern,
Simmons Comprehensive Cancer Center,
Dallas, Texas
Clifford A. Hudis, M.D.
Professor,
Department of Medicine,
Joan & Sanford Weill Medical College,
Cornell University Medical College,
Chief,
Breast Cancer Medicine Service,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
New York, New York

Mohamad A. Hussein, M.D., M.B.B.Ch.
Professor of Medicine and Oncology,
Division of Hematology,
University of South Florida,
Tampa, Florida

Elias Jabbour, M.D.
Assistant Professor,
Department of Leukemia,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, Texas

Hagop Kantarjian, M.D.
Professor and Chairman,
Department of Leukemia,
MD Anderson Cancer Center,
Houston, Texas

Timothy J. Kennedy, M.D., M.B.A.
Assistant Professor,
Department of Surgery,
Albert Einstein College of Medicine;
Attending Physician-Upper Gastrointestinal Surgical Oncology,
Department of Surgery,
Montefiore Medical Center,
Bronx, New York

Samir N. Khleif, M.D.
Bethesda, Maryland

Ragini (Ragi) Kudchadkar, M.D.
Cutaneous Oncology,
Assistant Member,
Moffitt Cancer Center,
Tampa, Florida

Richard T. Lee, M.D.
Assistant Professor,
Department of General Oncology;
Medical Director,
Integrative Medicine Program,
University of Texas MD Anderson,
Cancer Center,
Houston, Texas

James M. Leonardo, M.D., Ph.D.
Clinical Associate Professor,
Department of Medicine,
Columbia University of Physicians and Surgeons,
New York, New York;
Chief,
Department of Hematology/Oncology,
Bassett Cancer Institute,
Bassett Healthcare,
Cooperstown, New York

Steven K. Libutti, M.D.

Professor,
Department of Surgery,
Albert Einstein College of Medicine;
Vice Chairman,
Department of Surgery,
Montefiore Medical Center,
Bronx, New York

Michael E. Menefee, M.D.
Senior Associate Consultant,
Division of Hematology and Oncology,
Mayo Clinic,
Jacksonville, Florida

Thomas McNally
Clinical Research Coordinator,
Department of Gynecologic Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

David S. Morgan, M.D.
Assistant Professor,
Department of Medicine,
Vanderbilt School of Medicine,
Nashville, Tennessee

Patrick Glyn Morris, M.D.
Special Fellow in Breast Cancer Medicine,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
New York, New York

Barbara A. Murphy, M.D.
Associate Professor of Medicine,
Department of Hematology/Oncology,
Vanderbilt University,
Nashville, Tennessee

Craig R. Nichols, M.D.
Visiting Professor,
Department of Medical Oncology,
British Columbia Cancer Agency,
Vancouver, British Columbia, Canada

Richard T. Penson, M.D., M.R.C.P.
Associate Professor,

Department of Medicine-Hematology/Oncology,
Harvard Medical School;
Clinical Director, Medical Gynecologic Oncology,
Department of Medicine-Hematology/Oncology,
Massachusetts General Hospital,
Boston, Massachusetts

Mark N. Polizzotto, M.B., B.S., F.R.A.C.P., F.R.C.P.A.
Physician,
HIV and AIDS Malignancy Branch,
National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland

NurJehan Quraishy, M.D.
Chief Medical Officer;
Ohio-Michigan Division/Medical Director,
American Red Cross,
Western Lake Erie Blood Services Region;
Clinical Assistant Professor of Pathology,
University of Toledo College of Medicine,
Toledo, Ohio

Osama E. Rahma, M.D.
Clinical Fellow,
Medical Oncology Branch,
National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland

Olivier Rixe, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine,
Department of Hematology/Oncology,
College of Medicine,
University of Cincinnati,
Professor of Medicine,
Department of Hematology/Oncology,
UC Cancer Institute,
Cincinnati, Ohio
Mark Roschewski, M.D.
Assistant Director of Hematologic Diseases,
Department of Hematology/Oncology,
Walter Reed Army Medical Center,
Washington, District of Columbia

Joan H. Schiller, M.D.
Professor and Chief,

Department of Internal Medicine-Hematology/Oncology,
University of Texas Southwestern;
Deputy Director,
Simmons Comprehensive Cancer Center,
Dallas, Texas

Roland T. Skeel, M.D.
Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
University of Toledo College of Medicine,
Toledo, Ohio

Mary R. Smith, M.D.
Professor of Medicine and Pathology,
Division Hematology and Oncology;
Associate Dean for Graduate Medical Education,
University of Toledo College of Medicine,
Toledo, Ohio

Richard S. Stein, M.D.
Professor,
Department of Medicine,
Vanderbilt University School of Medicine,
Nashville, Tennessee

Martin S. Tallman, M.D.
Chief, Leukemia Service,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
Professor of Medicine,
Weill Cornell Medical College,
New York, New York

Janelle M. Tipton, M.S.N., R.N., A.O.C.N.
Clinical Instructor,
College of Nursing,
University of Toledo;
Oncology Clinical Nurse Specialist,
Cancer Center,
University of Toledo Medical Center,
Toledo, Ohio

Chau D. Tran
Clinical Research Coordinator,
Gillette Center for Gynecologic Oncology,
Massachusetts General Hospital,

Boston, Massachusetts

Thomas S. Uldrick, M.D., M.S.
Staff Clinician,
HIV and AIDS Malignancy Branch, CCR,
National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland

Maxwell Vergo, M.D.
Medical Oncology Fellow,
Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine,
Feinberg School of Medicine,
Northwestern University;
Medical Oncology Fellow,
Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine,
Northwestern Memorial Hospital,
Chicago, Illinois

Thomas J. Walsh, M.D., F.A.C.P., F.C.C.P., F.A.A.M., F.I.D.S.A.
Director, Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program,
Division of Infectious Diseases,
Weill Cornell Medical College of Cornell University,
New York, New York

Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D.
Professor,
Department of Oncologic Services,
University of South Florida,
Senior Member,
Comprehensive Melanoma Research Center,
Moffitt Cancer Center,
Tampa, Florida

Kristi Skeel Williams, M.D.
Associate Professor,
Department of Psychiatry,
The University of Toledo,
Toledo, Ohio

Wyndham H. Wilson, M.D., Ph.D.
Senior Investigator;
Chief, Lymphoma Therapeutics Section,
Metabolism Branch, CCR,

National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland

Robert Yarchoan, M.D.
Chief,
HIV and AIDS Malignancy Branch,
Center for Cancer Research,
National Cancer Institute;
Attending Physician,
Center for Cancer Research,
National Institutes of Health Clinical Center,
Bethesda, Maryland

PREFACIO

Los avances en el tratamiento sistémico del cáncer han continuado a un ritmo intenso durante las tres décadas transcurridas desde que en 1982 se publicó por primera vez la obra *Manual de quimioterapia del cáncer*. Esto se refleja en el aumento del número de páginas del manual, que ha pasado de tener 280 a más de 850, así como en la ampliación de la lista de fármacos antineoplásicos clínicamente útiles, de 43 a más de 125 en la edición actual. Como en ediciones anteriores, diversos autores han añadido novedades con el objetivo de mantener la información actualizada y adecuada a los tiempos. Mientras los fármacos citotóxicos han seguido creciendo en número y beneficios, en parte debido al desarrollo de agentes hematológicos de apoyo que permiten dosis más grandes y eficaces, los mayores avances han sido posibles gracias al desarrollo de una nueva clase de fármacos efectivos que se engloban en un nuevo tipo de tratamiento: el tratamiento dirigido contra dianas moleculares. La rápida expansión de estos nuevos medicamentos es el resultado de la eclosión de conocimientos biológicos sobre la etiología y el comportamiento de cáncer que ha tenido lugar durante los últimos 25 años. Estos fármacos han cambiado claramente la cara al tratamiento del cáncer, y se están integrando rápidamente en la terapéutica y las estrategias de tratamiento para muchos tipos de cáncer. Debido a la importancia de esta nueva clase de fármacos, hemos añadido un nuevo capítulo titulado «Bases biológicas del tratamiento dirigido contra dianas moleculares». En él aportamos una breve descripción de las bases moleculares de la actividad de estos medicamentos y de las vías más relevantes a las cuales están dirigidos, con el fin de proporcionar al lector los conocimientos básicos y la justificación para el uso de tales medicamentos en el tratamiento del cáncer.

Como en ediciones anteriores de este libro, se han añadido nuevos fármacos y sustancias biológicas que los oncólogos han comenzado a utilizar en los últimos 5 años, con sus indicaciones principales, la dosificación, las precauciones especiales y las toxicidades esperadas. Asimismo, se han incorporado nuevos datos para los fármacos ya incluidos anteriormente. Para facilitar el acceso a esta información práctica, hemos añadido al final del libro un listado alfabético de todos los medicamentos utilizados en la práctica. Además, cada uno de los capítulos destinados a tratar localizaciones cancerígenas específicas se ha revisado para incluir las mejores prácticas médicas actuales, incluyendo el empleo del tratamiento dirigido contra dianas moleculares, y para señalar el camino hacia futuros avances.

La reducción de la toxicidad en el tratamiento sistémico del cáncer ha sido una aspiración a largo plazo para muchos especialistas: los que se dedican a la investigación básica sobre el cáncer, los médicos que a diario se enfrentan a pacientes con cáncer que padecen ansiedad, y otros profesionales de la salud. También ha sido una ferviente esperanza para los pacientes y sus familias. Aunque la curación es posible para algunos tumores habituales, sobre todo cuando sólo hay micrometástasis, y para algunos tumores más avanzados, como los linfomas, para la mayoría de los pacientes la quimioterapia sigue siendo paliativa. Cuando ya no pueden alcanzarse la curación y la reducción a la mínima expresión del cáncer, la atención de expertos y el apoyo paliativo se convierten en el foco esencial y más adecuado del equipo de oncología. El apartado sobre la terapia de apoyo ha sido actualizado para poner de relieve estas cuestiones y los fármacos esenciales para el cuidado diario de los pacientes con cáncer.

Esta obra sigue siendo un práctico manual de referencia, con una amplia gama de información para especialistas en oncología, médicos no oncólogos, profesionales de enfermería especializados en oncología, farmacéuticos y estudiantes de medicina y farmacia. Incluso puede ser leída y entendida por muchos pacientes y sus familias, que desean encontrar información práctica sobre su cáncer y su tratamiento. A diferencia de muchos otros libros, el manual combina en un solo lugar las razones más actualizadas y los detalles específicos necesarios para administrar con seguridad el tratamiento farmacológico para la mayoría de los pacientes adultos con cáncer.

El progreso científico es siempre más lento que el que pacientes, médicos y científicos básicos desearían. La investigación actual que une la experiencia y los descubrimientos de la ciencia básica, la investigación sistemática a través de ensayos clínicos por parte del clínico, y su interacción en la investigación «translacional», siguen ofreciendo una expectativa realista de un progreso acelerado en el control del cáncer para las próximas décadas.

Roland T. Skeel, M.D.

Samir N. Khleif, M.D.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Colaboradores
Prefacio

SECCIÓN I: CONSIDERACIONES Y PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y EL TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES RACIONALES

1 **Base biológica y farmacológica de la quimioterapia del cáncer**
Roland T. Skeel

2 **Bases biológicas del tratamiento dirigido contra dianas moleculares**
Osama E. Rahma y Samir N. Khleif

3 **Evaluación sistemática del enfermo de cáncer y consecuencias del tratamiento**
Roland T. Skeel

4 **Selección del tratamiento para el paciente con cáncer**
Roland T. Skeel

SECCIÓN II: QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES DEL CÁNCER HUMANO

5 Carcinomas de cabeza y cuello
Barbara A. Murphy

6 Carcinoma broncopulmonar
David E. Gerber y Joan H. Schiller

7 Carcinomas del tubo digestivo
Maxwell Vergo y Al B. Benson III

8 Carcinomas pancreático, hepático, de la vesícula biliar y de los conductos biliares
Timothy J. Kennedy y Steven K. Libutti

9 Carcinoma de mama
Patrick Glyn Morris y Clifford A. Hudis

10 Cáncer ginecológico
Thomas McNally, Richard T. Penson, Chau Tran y Michael J. Birrer

11 Cáncer urológico y genital masculino
Brendan D. Curti y Craig R. Nichols

12 Cáncer renal
Mark T. Andolina, Colleen Darnell y Olivier Rixe

13 Carcinomas tiroideos y suprarrenales
Haitham S. Abu-Lebdeh, Michael E. Menefee y Keith C. Bible

14 Melanomas y otras neoplasias cutáneas malignas
Ragini Kudchadkar y Jeffrey S. Weber

15 Tumores cerebrales primarios y metastásicos
April Fitzsimmons Eichler y Tracy T. Batchelor

16 Sarcomas de partes blandas
Robert S. Benjamin

17 Sarcomas óseos

Robert S. Benjamin

18 Leucemias agudas
Olga Frankfurt y Martin S. Tallman

19 Leucemias crónicas
Khaled el-Shami y Bruce D. Cheson

20 Neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos
Elias Jabbour y Hagop Kantarjian

21 Linfoma de Hodgkin
Richard S. Stein y David S. Morgan

22 Linfoma no hodgkiniano
Mark Roschewski y Wyndham H. Wilson

23 Mieloma múltiple, otros trastornos de células plasmáticas y amiloidosis primaria
Rachid Baz y Mohamad A. Hussein

24 Carcinoma metastásico de origen desconocido
James M. Leonardo

25 Neoplasias malignas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana
Thomas S. Uldrich, Mark N. Polizzotto y Robert Yarchoan

SECCIÓN III: TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

26 Efectos secundarios de la quimioterapia y del tratamiento dirigido contra dianas moleculares
Janelle M. Tipton

27 **Etiología, tratamiento y prevención de las infecciones en el paciente oncológico**
Thomas J. Walsh y Joan M. Duggan

28 **Tratamiento con hemoderivados, hemorragia y coagulación**
Mary R. Smith y NurJehan Quraishy

29 **Urgencias oncológicas y problemas relacionados con los cuidados intensivos: compresión medular, edema cerebral, síndrome de la vena cava superior, anafilaxia, insuficiencia respiratoria, síndrome de lisis tumoral, hipercalcemia y metástasis ósea**
Roland T. Skeel

30 **Derrames pleurales, peritoneales y pericárdicos, e infiltrados meníngeos neoplásicos**
Rekha T. Chaudhary

31 **Dolor asociado con el cáncer**
Richard T. Lee y Michael J. Fisch

32 **Problemas emocionales y psiquiátricos en el paciente oncológico**
Kristi Skeel Williams y Kathleen S.N. Franco-Bronson

SECCIÓN IV: ANTINEOPLÁSICOS Y FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES Y SU USO

33 **Clasificación, uso y toxicidad de la quimioterapia y el tratamiento dirigido contra dianas moleculares de utilidad clínica**
Roland T. Skeel

Apéndice A: Nomograma para determinar el área de superficie corporal en personas adultas a partir de la masa y la altura

Apéndice B: Nomograma para determinar el área de superficie corporal en la infancia a partir de la masa y la altura

Índice alfabético de materias

SECCIÓN I: CONSIDERACIONES Y PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y EL TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES RACIONALES

I. MECANISMOS GENERALES MEDIANTE LOS CUALES LOS ANTINEOPLÁSICOS CONTROLAN EL CÁNCER

El objetivo del tratamiento del cáncer con antineoplásicos es evitar que las células cancerosas se multipliquen, invadan otros órganos, metastaticen y acaben matando al hospedador (el paciente). Parece que la mayoría de los antineoplásicos tradicionales que se utilizan en la actualidad ejercen su efecto principalmente sobre la proliferación celular. Puesto que la multiplicación celular es también una característica de muchas células sanas, además de ser propia de las células cancerosas, la mayoría de los antineoplásicos no dirigidos también tienen efectos tóxicos sobre las células sanas, sobre todo aquellas con una rápida velocidad de recambio, como las células de la médula espinal y las membranas mucosas. Por tanto, el objetivo a la hora de seleccionar un fármaco eficaz es encontrar uno que tenga un notable efecto controlador o inhibidor de la proliferación sobre la célula cancerosa y un efecto tóxico mínimo sobre el hospedador. En las pautas de quimioterapia más eficaces, los fármacos son capaces no sólo de inhibir sino también de erradicar completamente todas las células neoplásicas, pero conservando la médula ósea sana y otros órganos de actuación lo suficiente como para permitir al paciente recuperar una función y una calidad de vida normales, o como mínimo satisfactorias.

Lo ideal sería que el biólogo celular, el farmacólogo y el químico farmacéutico quisieran analizar la célula cancerosa, descubrieran en qué se diferencia de las células sanas del hospedador y luego diseñaran un antineoplásico para sacar provecho de esa diferencia. Hasta la última década, se emplearon métodos menos racionales para la mayoría de los antineoplásicos que se utilizan actualmente. La eficacia de los fármacos se descubría mediante el tratamiento de neoplasias en

animales o seres humanos, tras lo cual los farmacólogos intentaban averiguar por qué el fármaco funcionaba tan bien. Salvo en raras excepciones, las razones por las cuales los antineoplásicos tradicionales son más eficaces frente a las células cancerosas que frente a las células sanas no se comprenden bien. Con la rápida expansión de la información sobre la biología celular y los factores dentro de la célula neoplásica que controlan la proliferación celular, el método estrictamente empírico para el descubrimiento de nuevos fármacos eficaces ha cambiado. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos contra el producto proteínico del oncogén *HER2/neu* sobreexpresado son eficaces para controlar el cáncer metastásico de mama y reducir las recidivas tras el tratamiento principal en las pacientes cuyos tumores sobreexpresan este gen. El des cubrimiento de la tirosina cinasa Bcr-Abl activada de manera constitutiva que se crea como consecuencia de una translocación cromosómica en la leucemia mieloide aguda ha llevado a una época floreciente de pequeñas moléculas de anticuerpos inhibidoras que se administran por vía oral y que actúan sobre alteraciones moleculares de importancia fundamental en las células cancerosas y su entorno. Estos sucesos centinela han augurado el desarrollo de una gran cantidad de nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas conocidas dentro y alrededor de la célula cancerosa. Dichas dianas se han seleccionado porque se encuentran alteradas en la célula tumoral y tienen una importancia fundamental para la proliferación, invasión y metástasis de las células cancerosas. Esta mayor comprensión de la biología de la célula cancerosa ya ha proporcionado métodos más específicos y selectivos para controlar la proliferación de dichas células en varios tumores humanos y seguirá liderando el desarrollo de fármacos para el tratamiento sistémico del cáncer en las décadas futuras.

La inhibición de la multiplicación celular y el crecimiento tumoral puede darse a diferentes niveles dentro de la célula y su entorno:

- Síntesis y función macromoleculares.
- Organización citoplasmática y transducción de la señal.
- Síntesis, expresión y función de la membrana celular y los receptores de superficie celular asociados.
- Entorno de la proliferación de la célula cancerosa.

A. Antineoplásicos clásicos

La mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente, con la excepción de los inmunoterápicos, otros modificadores de la respuesta biológica y los tratamientos moleculares dirigidos, parece que ejercen su principal efecto sobre la síntesis o la función macromolecular. Esto significa que interfieren en la síntesis de ADN, ARN o proteínas o en el funcionamiento apropiado de la molécula preformada. Cuando la interferencia en la síntesis o la función macromolecular en la población de células neoplásicas es lo suficientemente importante, un porcentaje de las células muere. Algunas células mueren debido al efecto directo del antineoplásico. En otros casos, la quimioterapia puede desencadenar la diferenciación, senescencia o apoptosis, el mecanismo de muerte programada de la célula.

La muerte celular puede acontecer o no en el momento de la exposición al fármaco. Con frecuencia, una célula tiene que dividirse varias veces antes de que el

acontecimiento mortal que tuvo lugar con anterioridad acabe traduciéndose en la muerte de la célula. Puesto que sólo un porcentaje de las células muere como consecuencia de un tratamiento determinado, hay que utilizar dosis repetidas de quimioterapia para seguir reduciendo el número de células (fig. 1-1). En un sistema ideal, cada vez que se repite la dosis se destruye el mismo porcentaje de células –no la misma cifra absoluta–. En el ejemplo que se muestra en la figura 1-1, con cada tratamiento se destruye el 99,9 % (3 logaritmos [log]) de las células cancerosas y se produce una proliferación de 10 veces (1 log) entre tratamientos, con una reducción global de 2 log con cada tratamiento. Si la cifra inicial fuera de 10^{10} células (aproximadamente 10 g o 10 cm^3 de células leucémicas), serían necesarios cinco tratamientos para conseguir una cifra inferior a 10^0 células, o 1 célula. Este tipo de modelo realiza ciertas suposiciones que rara vez son totalmente ciertas en la práctica clínica:

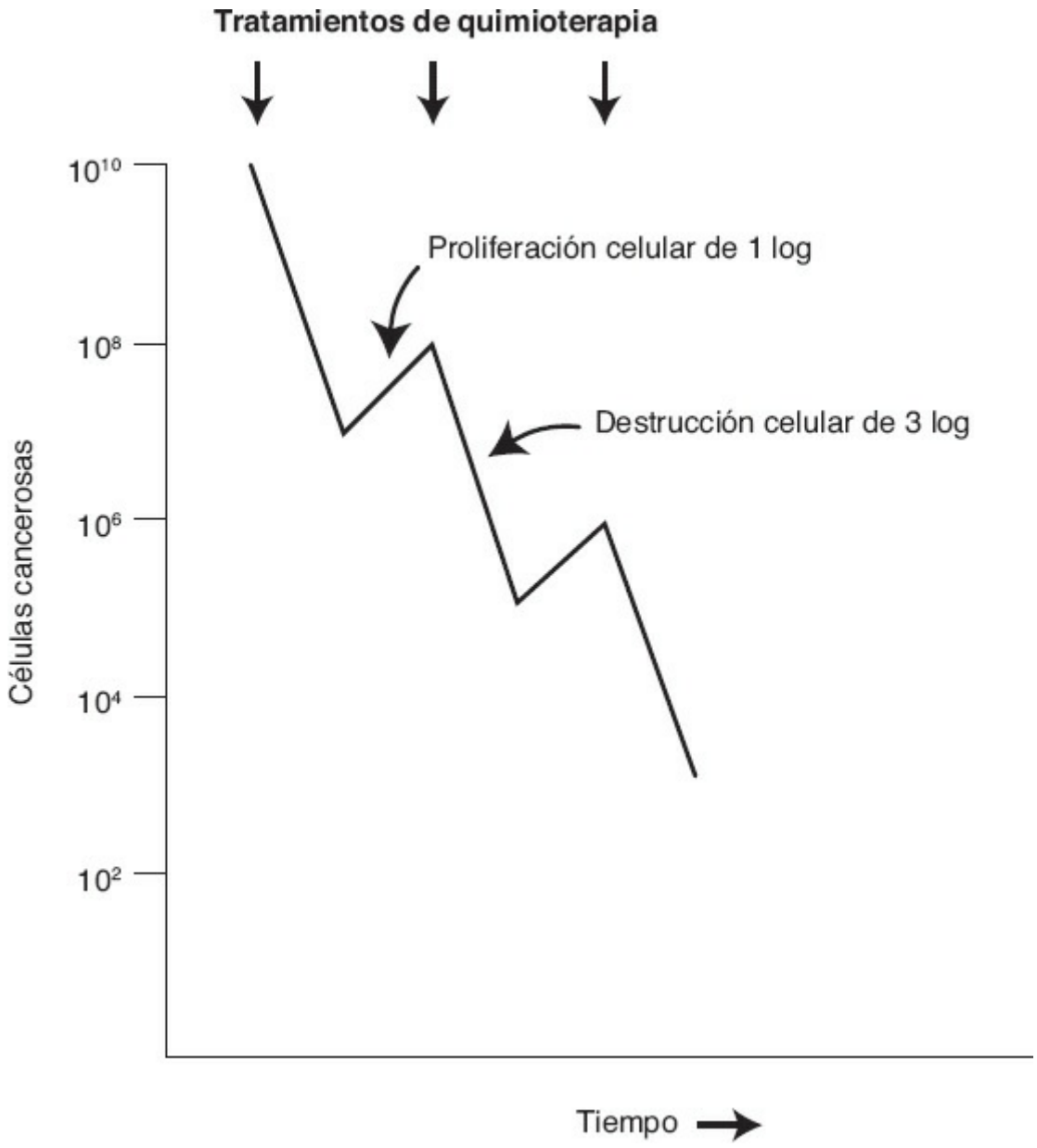


FIGURA 1-1. Efecto de la quimioterapia sobre el número de células cancerosas. En un sistema ideal, la

quimioterapia destruye un porcentaje constante de las células cancerosas que quedan con cada dosis. Entre cada dosis, las células vuelven a multiplicarse. Cuando el tratamiento es eficaz, la destrucción celular es mayor que la proliferación celular.

- Todas las células de una población tumoral tienen la misma sensibilidad a un fármaco.
- La accesibilidad al fármaco y la sensibilidad de las células son independientes de la localización de éstas en el hospedador y de factores locales relacionados con el hospedador como el riego sanguíneo y la fibrosis circundante.
- La sensibilidad de las células no varía durante el tratamiento.

La imposibilidad de curar la mayoría de los tumores inicialmente sensibles refleja con probabilidad el grado en que estas suposiciones no son válidas.

B. Modificadores de la respuesta biológica y tratamiento dirigido contra dianas mo leculares

Las células y las poblaciones celulares poseen complicados mecanismos interrelacionados que estimulan o inhiben la proliferación celular, facilitan la invasión o las metástasis cuando la célula es maligna, llevan a la diferenciación celular, estimulan la inmortalidad celular (relativa) o lanzan a la célula por el camino de la muerte inevitable (apoptosis). Estas actividades están controladas en gran parte por genes normales y, en el caso del cáncer, por genes mutados activadores del cáncer, antioncogenes y sus productos. Estos productos comprenden una gran cantidad de factores de crecimiento celular que controlan la maquinaria de la célula. Algunos de los factores que afectan a la proliferación de las células sanas se han biosintetizado y se utilizan actualmente para potenciar la producción de células sanas (p. ej., epoetina α y filgrastim) y para tratar el cáncer (p. ej., interferón).

La reciente ampliación de nuestra comprensión del control biológico de las células sanas y el crecimiento tumoral a escala molecular tan sólo ha empezado a ofrecer un tratamiento mejorado para el cáncer, aunque ha ayudado a explicar las diferencias de respuesta entre las poblaciones de pacientes. Los nuevos descubrimientos en la biología de la célula cance-rosa han permitido comprender mejor la apoptosis, el control del ciclo celular, la angiogenia, las metástasis, la transducción de la señal celular, los receptores de superficie celular, la diferenciación y la modulación de los factores de crecimiento. Se han diseñado nuevos fármacos que están en ensayos clínicos para bloquear los receptores de los factores de crecimiento, evitar la actividad de los oncogenes, bloquear el ciclo celular, restablecer la apoptosis, inhibir la angiogenia, restablecer la función perdida de los antioncogenes y destruir selectivamente los tumores que contienen genes anómalos. Una mayor comprensión de cada uno de estos procesos proporcionará un medio potente y más selectivo para controlar la proliferación de la célula neoplásica y puede llevar a tratamientos más eficaces contra el cáncer en la próxima década. Los principios fundamentales relacionados con este grupo de antineoplásicos se exponen en el capítulo 2.

II. CINÉTICA DE LA CÉLULA TUMORAL Y QUIMIOTERAPIA

Las células cancerosas, a diferencia de otras células del organismo, se caracterizan

por un proceso de proliferación por el cual su sensibilidad a los factores de control normales se ha perdido parcial o completamente. Como consecuencia de esta proliferación incontrolada, antiguamente se creía que las células cancerosas crecían o se multiplicaban más deprisa que las células sanas y que este ritmo de crecimiento era la causa de la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia. Ahora sabemos que la mayoría de las células cancerosas se multiplica menos deprisa que las células sanas más activas como las de la médula ósea. Por tanto, aunque el ritmo de crecimiento de muchos tumores es más rápido que el de los tejidos sanos circundantes, este ritmo no puede explicar por sí solo la mayor sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia.

A. Crecimiento tumoral

El crecimiento de un tumor depende de varios factores interrelacionados.

1. La **duración del ciclo celular** o tiempo medio que una célula que acaba de completar la mitosis tarda en crecer, volver a dividirse y pasar de nuevo por la fase de mitosis determina el ritmo de crecimiento máximo de un tumor, aunque probablemente no determine la sensibilidad a los fármacos. El porcentaje relativo de tiempo del ciclo celular dedicado a la fase de síntesis de ADN puede estar relacionado con la sensibilidad a ciertos tipos (específicos de la fase de síntesis) de antineoplásicos.
2. La **fracción de proliferación** o fracción de células que se dividen contiene la porción de células sensibles a los fármacos cuyo principal efecto se ejerce sobre las células que se dividen activamente. Si la fracción de proliferación se aproxima a 1 y la tasa de mortalidad celular es baja, el tiempo de duplicación del tumor se aproxima al tiempo de duración del ciclo celular.
3. El **número total de células en la población** (que se determina en el momento arbitrario en que se inicia la cuantificación de la proliferación) es importante clínicamente porque es un índice del grado de avance del cáncer; con frecuencia se correlaciona con la disfunción de un órgano sano. A medida que aumenta el número total de células, también aumenta el número de células resistentes, lo que a su vez conduce a una disminución de la posibilidad de curación. Los tumores grandes también pueden presentar una mayor afectación del riego sanguíneo y de la oxigenación, lo que puede alterar la administración de fármacos hacia las células tumorales, además de la sensibilidad tanto a la quimioterapia como a la radioterapia.
4. La **tasa de mortalidad celular intrínseca** de los tumores es difícil de cuantificar en los pacientes, pero probablemente tiene una influencia importante y positiva mediante la lentificación del ritmo de crecimiento de muchos tumores sólidos.

B. Ciclo celular

Desde el punto de vista cualitativo, el ciclo celular de las células cancerosas es igual que el de las células sanas (fig. 1-2). Cada célula inicia su proliferación durante un *período posmitótico* (fase G_1), durante el que se producen las enzimas necesarias para la síntesis de ADN, otras proteínas y ARN. La fase G_1 va seguida de un período de *síntesis* de ADN, en el que básicamente tiene lugar toda la síntesis de ADN para un ciclo determinado. Cuando finaliza la síntesis de ADN, la célula

entra en un *período premitótico* (G_2) durante el que se sintetizan más proteínas y ARN. Este intervalo va seguido inmediatamente de la *mitosis,* al final de la cual tiene lugar la división física, se forman dos células hijas y cada una de ellas entra de nuevo en la fase G_1. Esta fase está en equilibrio con un *estado en reposo* que se denomina G_0. Las células en G_0 están relativamente inactivas en cuanto a la síntesis macromolecular y por consiguiente son insensibles a muchos antineoplásicos tradicionales, en particular los que afectan a la síntesis macromolecular.

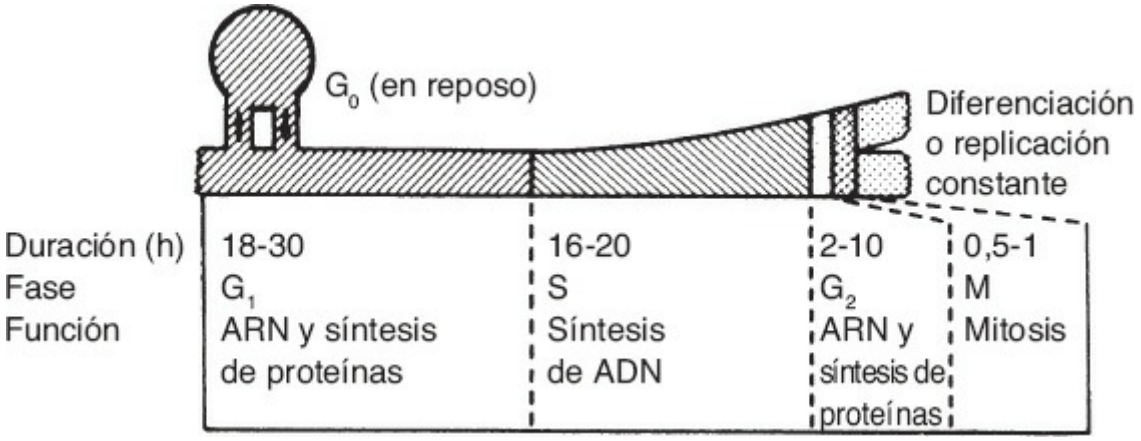


FIGURA 1-2. La duración del ciclo celular para los tejidos humanos abarca un amplio intervalo (16-260 h), con notables diferencias entre los tejidos sanos y tumorales. El ciclo de las células de la médula ósea y el revestimiento intestinal tiene una duración de 24 h a 48 h. Se indican las duraciones representativas y la actividad cinética o sintética para cada fase.

C. Especificidad de fase y especificidad por el ciclo celular

La mayoría de los antineoplásicos clásicos pueden agruparse según dependan o no de que las células estén en el ciclo (esto es, no en G_0), o, si de penden de que la célula esté en el ciclo, si su actividad es mayor cuando la célula se encuentra en una fase específica del ciclo. La mayoría de los fármacos no puede asignarse sólo a una categoría. No obstante, estas clasificaciones pueden ser útiles para comprender la actividad de los fármacos.

1. **Fármacos con especificidad de fase.** Los fármacos que presentan una mayor actividad frente a las células que se encuentran en una fase específica del ciclo celular se denominan *fármacos con especificidad de fase del ciclo celular.* En la tabla 1-1 se muestra una lista incompleta de estos fármacos.
   a. **Repercusiones de los fármacos con especificidad de fase.** La especificidad de fase tiene importantes repercusiones para la quimioterapia del cáncer.

TABLA 1-1 Ejemplos de antineoplásicos con especificidad de fase del ciclo celular

Fase de mayor actividad	Clase	Tipo	Fármacos característicos
Fase 1 (G_1)	Producto natural	Enzima	Asparaginasa
	Hormona	Corticoesteroide	Prednisona
Unión G_1/S	Antimetabolito	Análogo de la purina	Cladribina
Síntesis de ADN	Antimetabolito	Análogo de la pirimidina	Citarabina, fluorouracilo, gemcitabina
	Antimetabolito	Análogo del ácido fólico	Metotrexato
	Antimetabolito	Análogo de la purina	Tioguanina, fludarabina
	Producto natural	Inhibidor de la topoisomerasa I	Topotecán
	Varios	Urea sustituida	Hidroxiurea
Fase 2 (G_2)	Producto natural	Antibiótico	Bleomicina
	Producto natural	Inhibidor de la topoisomerasa II	Etopósido
	Producto natural	Polimerización y estabilización de los microtúbulos	Paclitaxel
Mitosis	Producto natural	Inhibidor de la mitosis	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina
	Producto natural análogo de la epotilona B	Inhibidor de la mitosis que se une a la β-tubulina en los microtúbulos	Ixabepilona

(1) Limitación de la capacidad de destrucción celular con una exposición única. Los fármacos con especificidad de fase pueden destruir un número de células limitado con una exposición única instantánea (o muy breve), porque sólo se destruyen las células que están en la fase sensible. Una dosis mayor no destruye más células.

(2) Aumento de la capacidad de destrucción celular mediante la prolongación de la exposición. Para destruir más células se requiere una exposición prolongada al fármaco o la administración de dosis repetidas del fármaco con el fin de permitir que un mayor número de células entren en la fase sensible del ciclo. En teoría, podrían destruirse todas las células si la concentración sanguínea o (aún más importante) la concentración intracelular del fármaco se mantuviera bastante alta mientras todas las células de la población diana pasan por un ciclo celular completo. Esta teoría presupone que el fármaco no impide el paso de las células de una fase (insensible) a otra fase (sensible).

(3) Reclutamiento. Podría destruirse un mayor número de células con un fármaco específico de fase si el porcentaje de células en la fase

sensible pudiera aumentarse (reclutarse).

b. Citarabina. Uno de los mejores ejemplos de un fármaco específico de fase es la citarabina (arabinósido de citosina, ara-C), un inhibidor de la síntesis de ADN que sólo está activo en la fase de síntesis (en las dosis habituales). Cuando se utiliza en dosis de 100-200 (mg/m^2)/día (esto es, «ara-C en dosis no elevadas»), la ara-C se desamina rápidamente *in vivo* para formar un compuesto inactivo, el arabinósido de uracilo (ara-U), y las inyecciones rápidas se traducen en unas concentraciones eficaces muy breves de ara-C. Por consiguiente, las dosis únicas de ara-C no son tóxicas para el sistema hematopoyético sano y, por lo general, son ineficaces para tratar la leucemia. Si el fármaco se administra en forma de inyección rápida diaria, algunos enfermos de leucemia responden bien, pero no tan bien como cuando la ara-C se administra cada 12 h. El motivo evidente de la mayor eficacia con la pauta de 12 h es que la fase de síntesis (síntesis de ADN) de las células de la leucemia mieloide aguda humana dura unas 18 h a 20 h. Si el fármaco se administra cada 24 h, algunas células que no han entrado en la fase de síntesis cuando el fármaco se administra por primera vez no serán sensibles a este efecto. Por tanto, estas células pueden pasar por toda la fase de síntesis antes de que se administre la siguiente dosis y eludirán completamente cualquier efecto citotóxico. No obstante, cuando el fármaco se administra cada 12 h, ninguna de las células que se encuentra «en el ciclo» podrá eludir la exposición a la ara-C, porque ninguna podrá pasar por una fase completa de síntesis sin que haya fármaco presente.

Si todas las células se encontraran en un ciclo activo, es decir, si ninguna estuviera en reposo en una fase G_0 o G_1 prolongada, en teoría podría destruirse cualquier célula de una población mediante una exposición continua o programada equivalente a un ciclo celular completo. Los experimentos realizados con pacientes que padecen leucemia aguda han demostrado que si se emplea timidina tritiada para marcar las células cuando entran en la fase de síntesis de ADN, pueden transcurrir de 7 a 10 días antes de que el número máximo de células de leucemia haya pasado por la fase de síntesis. Esto significa que, salvo que se produzcan permutaciones provocadas por la ara-C u otros fármacos, para que la ara-C tenga un efecto máximo sobre la leucemia la exposición repetida debe mantenerse durante un período de 7 a 10 días. Desde el punto de vista clínico, la infusión continua o la administración de ara-C cada 12 h durante 5 días o más parece ser muy eficaz para el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico. No obstante, incluso con una exposición tan prolongada, parece que algunas de las células no pasan por la fase de síntesis.

2. **Fármacos con especificidad por el ciclo celular.** Los fármacos que son eficaces mientras las células están activas en el ciclo pero que no dependen de que la célula se encuentre en una fase determinada se denominan *fármacos con especificidad por el ciclo celular* (o fármacos *sin especificidad*

de fase). Este grupo comprende la mayoría de los alquilantes, los antibióticos antitumorales y algunos fármacos de otras clases, cuyos ejemplos se muestran en la tabla 1-2. Algunos fármacos de este grupo no son totalmente inespecíficos de fase; pueden tener una mayor actividad en una fase que en otra, pero no en la misma medida que los fármacos específicos de fase. También parece que muchos fármacos tienen alguna actividad sobre las células que no están en el ciclo, aunque no tanta como cuando las células se dividen rápidamente.

3. **Fármacos sin especificidad por el ciclo celular.** Un tercer grupo de fármacos parece eficaz con independencia de si las células cancerosas están en el ciclo o en reposo. En este sentido, estos fármacos se parecen a la irradiación fotónica; es decir, ambos tipos de tratamiento son eficaces independientemente de si la célula cancerosa está o no en el ciclo. Los fármacos de esta categoría se denominan *fármacos sin especificidad por el ciclo celular* y comprenden la mecloretamina (mostaza nitrogenada) y las nitrosoureas (tabla 1-2).

TABLA 1-2 Ejemplos de antineoplásicos con y sin especificidad por el ciclo celular

Clase	Tipo	Fármacos característicos
Con especificidad por el ciclo celular		
Alquilante	Mostaza nitrogenada	Clorambucilo, ciclofosfamida-melfalán
	Alquilsulfonato	Busulfano
	Triazeno	Dacarbazina
	Sales de metales	Cisplatino, carboplatino
Producto natural	Antibiótico	Dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina
Sin especificidad por el ciclo celular		
Alquilante	Mostaza nitrogenada	Mecloretamina
	Nitrosourea	Carmustina, lomustina

D. Alteraciones en la cinética de las células tumorales y repercusiones en el tratamiento

A medida que las células tumorales se multiplican y pasan de ser unas cuantas a convertirse en una carga tumoral letal, tienen lugar ciertas al teraciones en el ritmo de crecimiento de la población que afectan a las estrategias de quimioterapia. Estas alteraciones se han determinado mediante la observación de las características de los tumores experimentales en animales y de células neoplásicas cultivadas en tejidos. Este tipo de sistemas de modelos permite determinar con facilidad el número de células y el ritmo de crecimiento. (Puesto que no pueden inyectarse ni implantarse células tumorales en el ser humano y dejar que proliferen, los estudios del ritmo de crecimiento de los tumores intactos en humanos deben limitarse en gran parte a la observación del ritmo de crecimiento de los tumores

macroscópicos.)

1. **Estadios de la formación de un tumor.** Inmediatamente después de la inoculación de células tumorales en un cultivo tisular o un animal de laboratorio, se inicia una *fase de latencia* durante la que el tumor crece muy poco; es de suponer que las células que se encuentran en esta fase están adaptándose al nuevo entorno y preparándose para entrar en el ciclo. La fase de latencia va seguida de un período de crecimiento rápido denominado *fase logarítmica*, durante la cual el número de células se duplica repetidamente. En las poblaciones en que la fracción de proliferación se aproxima al 100 % y la tasa de mortalidad celular es baja, el tiempo de duplicación de la población se aproxima al tiempo de duración del ciclo celular. A medida que el número de células o el tamaño del tumor se vuelven macroscópicos, el tiempo de duplicación de la población de células tumorales se prolonga y se estabiliza *(fase de meseta)*. La mayoría de los tumores humanos clínicamente mensurables se encuentra probablemente en la fase de meseta, lo que puede explicar en parte el prolongado tiempo de duplicación observado en numerosos tumores humanos (30-300 días). Puesto que en la mayoría de estos tumores se desconoce la velocidad con la que cambia la pendiente de la curva de crecimiento antes de que el tumor se vuelva mensurable, la extrapolación a partir de dos puntos cuando la masa tumoral es mensurable para calcular el inicio del crecimiento de la neoplasia está sujeta a un error considerable. La prolongación del tiempo de duplicación del tumor en la fase de meseta puede deberse a una menor fracción de proliferación, una alteración de la duración del ciclo celular, un aumento de la tasa de mortalidad intrínseca (predominantemente la apoptosis, la muerte celular programada y sumamente organizada que tiene lugar tanto de manera natural como bajo la influencia de numerosos tipos de quimioterapia) o a una combinación de estos factores. Los factores causantes de estas alteraciones comprenden una disminución de los nutrientes o los factores estimulantes del crecimiento, un aumento de los metabolitos inhibidores o los factores inhibidores del crecimiento, y la inhibición del crecimiento mediante otras interacciones entre las células. En el hospedador intacto, la formación de nuevos vasos sanguíneos es un determinante decisivo de estos factores.
2. **Ritmo de crecimiento y eficacia de la quimioterapia.** Los antineoplásicos son muy eficaces durante el período de crecimiento logarítmico. Como cabría esperar, esto es así sobre todo en el caso de los antimetabolitos, que presentan en su mayoría especificidad de la fase de síntesis. Por consiguiente, cuando los tumores humanos se convierten en macros-cópicos, la eficacia de numerosos antineoplásicos es menor porque sólo parte de la población celular se divide activamente. En teoría, si la población de células pudiera reducirse lo suficiente por otros medios, como cirugía o radioterapia, la quimioterapia sería más eficaz porque una fracción mayor de las células residuales se encontraría en la fase de crecimiento logarítmico. La validez de esta premisa teórica está avalada por el grado variable de eficacia de la cirugía y la quimioterapia o la radioterapia y la quimioterapia en el

tratamiento del cáncer de mama, el cáncer de colon, el tumor de Wilms, el cáncer de ovario, el carcinoma microcítico de pulmón, el carcinoma no microcítico de pulmón, los tumores de cabeza y cuello y los osteosarcomas.

III. POLIQUIMIOTERAPIA

Con frecuencia, las asociaciones de fármacos son más eficaces para dar lugar a una respuesta y prolongar la vida que esos mismos fármacos administrados de manera secuencial. Es probable que las asociaciones de fármacos sean más eficaces que los fármacos por separado por varias razones.

A. Razones de la eficacia de las asociaciones de fármacos

1. **Prevención de los clones resistentes.** Si 1 de cada 10^5 células es resistente al fármaco A y 1 de cada 10^5 células es resistente al fármaco B, es probable que el tratamiento de un tumor macroscópico (que generalmente tendría más de 10^9 células) con cualquiera de ambos fármacos por separado dé lugar a varios clones de células resistentes a ese fármaco. Si, tras el tratamiento con el fármaco A, un clon resistente ha crecido hasta un tamaño macroscópico (si persiste la misma frecuencia de mutación para el fármaco B), también aparecerá resistencia al fármaco B. No obstante, si se utilizan ambos fármacos al inicio del tratamiento o en estrecha secuencia, la probabilidad de que una célula sea resistente a ambos fármacos (sin incluir, de momento, la situación de resistencia farmacológica pleiotrópica) es de tan sólo 1 sobre 10^{10}. Por tanto, la asociación de ambos fármacos confiere una ventaja considerable frente a la aparición de clones resistentes. Un factor que complica el problema de los clones resistentes preexistentes es la resistencia que aparece por mutación espontánea en ausencia de exposición al fármaco. El uso de múltiples fármacos con mecanismos de acción independientes o la alternancia de asociaciones de fármacos sin resistencia cruzada (además del uso de la cirugía o la radioterapia para eliminar el tumor macroscópico) en teoría reduce las probabilidades de crecimiento de los clones resistentes y aumenta la probabilidad de remisión o curación.
2. **Citotoxicidad contra las células en reposo y en división.** La asociación de un fármaco con especificidad por el ciclo celular (sin especificidad de fase) o no, con un fármaco con especificidad de fase del ciclo celular puede destruir las células que se dividen lentamente además de las que se dividen de forma activa. El uso de fármacos sin especificidad por el ciclo celular también puede ayudar a reclutar células para que entren en un estado de división más activa, lo que se traduce en una mayor sensibilidad de estas células a los fármacos con especificidad de fase del ciclo celular.
3. **Potenciación bioquímica del efecto**
   a. Las **asociaciones de fármacos eficaces por separado** que afectan a diferentes vías bioquímicas o a pasos de una misma vía pueden po - tenciarse mutuamente. Esto puede ser pertinente para algunos fár -macos más recientes por medio de los cuales el bloqueo de más de una diana molecular en las vías de transducción de la señal interrelacionadas puede ampliar la interferencia de la proliferación celular en comparación con la interferencia que se observa con cualquiera de ambos fármacos por

separado.

b. Las **asociaciones de un fármaco activo con un fármaco inactivo** pueden tener efectos beneficiosos mediante varios mecanismos, aunque su utilidad clínica es limitada.

(1) Aumento intracelular del fármaco o sus metabolitos activos, ya sea por el incremento del aflujo o la disminución del flujo de salida (p. ej., antagonistas del calcio con múltiples fármacos afectados por la multirresistencia debida a la sobreexpresión de glucoproteína P).

(2) Reducción de la inactivación metabólica del fármaco (p. ej., inhibición de la inactivación por la desaminasa de citidina de la ara-C con tetrahidrouridina).

(3) Inhibición conjunta de una única enzima o reacción (p. ej., potenciación por el ácido folínico de la inhibición por el fluorouracilo de la timidilato sintetasa).

(4) Potenciación de la acción del fármaco mediante la inhibición de metabolitos que compiten (p. ej., inhibición por el ácido *N*-fosfonacetil-L-aspártico de la neosíntesis de pirimidina con el consiguiente aumento de la incorporación de 5-fluorouridina trifosfato en el ARN).

4. Acceso a las áreas o regiones santuario. Pueden utilizarse asociaciones de fármacos para proporcionar acceso a estas zonas por razones como por ejemplo la solubilidad del fármaco o la afinidad de tejidos específicos por un tipo concreto de fármaco.

5. Profilaxis anticitotóxica. Pueden utilizarse asociaciones de fármacos en las que un fármaco rescata al hospedador de los efectos tóxicos de otro fármaco (p. ej., la administración de ácido folínico tras el uso de metotrexato en dosis elevadas).

B. Principios de la selección de fármacos

Al seleccionar los fármacos apropiados para su uso en asociación, hay que observar los siguientes principios:

1. Elegir fármacos que sean activos por separado. No utilizar una asociación en la cual un fármaco es inactivo cuando se utiliza solo a menos que exista una razón bioquímica o farmacológica clara y específica para hacerlo, por ejemplo, el metotrexato en altas dosis seguido de profilaxis anticitotóxica o el ácido folínico seguido de fluorouracilo. *Este principio no es aplicable al uso asociado de antineoplásicos con modificadores de la respuesta biológica o fármacos dirigidos contra dianas moleculares,* porque la cooperatividad de la quimioterapia y estos fármacos puede no depender del efecto citotóxico independiente de estos fármacos no clásicos.

2. Cuando sea posible, elegir fármacos cuyos efectos secundarios limitantes de la dosis difieran cualitativamente o en cuanto al momento de aparición. No obstante, con frecuencia hay que utilizar dos o más fármacos mielotóxicos y es fundamental seleccionar una dosis segura de cada uno de ellos. Como punto de partida, dos antineoplásicos asociados pueden administrarse normalmente en una dosis equivalente a las dos terceras partes

de la dosis que se utiliza cuando se administran por separado. Siempre que se pruebe una asociación de fármacos nueva, hay que realizar una evaluación meticulosa de los efectos secundarios previstos e imprevistos. Pueden aparecer resultados imprevistos, como el aumento de la cardiotoxicidad causado por la asociación de trastuzumab con doxorubicina, que ha impedido el uso de estos fármacos juntos.

3. **Seleccionar los fármacos para una asociación para la que existe una base teórica bioquímica o farmacológica.** Si es posible, esta base teórica se habrá puesto a prueba en un sistema de tumores animales y en el sistema apropiado de modelos, y se habrá observado que la asociación es mejor que cualquiera de ambos fármacos por separado.
4. **Tener precaución al intentar mejorar una asociación satisfactoria de dos fármacos** mediante la adición de un tercer, cuarto o quinto fármaco simultáneamente. Aunque esta estrategia puede resultar beneficiosa, es posible que aparezcan dos resultados no deseados:
   - Un nivel intolerable de toxicidad que provoca un exceso de morbimortalidad.
   - Un efecto antitumoral inalterado o reducido debido a la necesidad de disminuir la dosis de los fármacos más eficaces a unas cifras por debajo de las cuales no se observan respuestas antitumorales, pese a las ventajas teóricas de la asociación. Por tanto, hay que estudiar con cuidado la adición de cada fármaco nuevo a una asociación de fármacos, seguir con atención los principios de la politerapia y realizar ensayos clínicos controlados para comparar la eficacia y la toxicidad de cualquier pauta nueva con un programa de tratamiento más establecido (de referencia).

C. Eficacia clínica de las asociaciones de fármacos

Se ha demostrado claramente que las asociaciones de fármacos son mejores que los fármacos por separado para el tratamiento de numerosos tumores humanos, aunque no para todos. La ventaja de supervivencia de las asociaciones de fármacos en comparación con la de los mismos fármacos utilizados secuencialmente ha sido notable en enfermedades como la leucemia linfocítica aguda y no mieloide aguda, el linfoma de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos de comportamiento más agresivo (de malignidad media y elevada), el carcinoma de mama, el carcinoma microcítico de pulmón, el carcinoma colorrectal, el carcinoma de ovario y el carcinoma testicular. La ventaja es menos evidente en tumores como el car cinoma no microcítico de pulmón, los linfomas no hodgkinianos de pronóstico favorable, los carcinomas de cabeza y cuello, el carcinoma de páncreas y el melanoma, aunque existen datos para cada uno de estos tumores de que las asociaciones son mejores en un sentido u otro que los fármacos por separado.

IV. RESISTENCIA A LOS ANTINEOPLÁSICOS

La resistencia a la quimioterapia antineoplásica es la precisa combinación de un fármaco, un tumor y un hospedador que resulta en que el fármaco es ineficaz para controlar el tumor sin un exceso de toxicidad. La resistencia de un tumor a un fármaco es lo inverso de la selectividad de ese fármaco para ese tumor. El problema para el oncólogo no es simplemente encontrar un fármaco que sea

citotóxico, sino encontrar uno que destruya de forma selectiva las células neoplásicas a la vez que conserva las células esenciales del hospedador y su función. Si no fuera por el problema de la resistencia del cáncer humano a los antineoplásicos o, a la inversa, la ausencia de selectividad de estos fármacos, la quimioterapia del cáncer sería parecida a la quimioterapia antibacteriana, en la que habitualmente se obtiene la erradicación completa de la infección. Todavía no se ha alcanzado dicha situación utópica en la quimioterapia del cáncer para la mayoría de los tumores humanos. El problema de la resistencia, incluida la manera de superarla o incluso aprovecharla, sigue siendo un campo de gran interés para el oncó-logo, el farmacólogo y el biólogo celular. Esta descripción reduccionista minimiza el hecho de que cada uno de estos factores es una consecuencia de las características y alteraciones genéticas complejas de la célula cancerosa a medida que evoluciona.

La resistencia a los antineoplásicos puede ser natural o adquirida. La *resistencia natural* se refiere a la ausencia de respuesta inicial de un tumor a un fármaco determinado y la *resistencia adquirida* se refiere a la ausencia de respuesta que tiene lugar después de un tratamiento inicialmente satisfactorio. Existen tres categorías básicas de resistencia a la quimioterapia: cinética, bioquímica y farmacológica.

A. Cinética celular y resistencia

La resistencia que tiene su origen en la cinética de las poblaciones celulares está relacionada con la especificidad por el ciclo y la especificidad de fase, las fracciones de proliferación y las repercusiones de estos factores para la sensibilidad a fármacos específicos y pautas de administración de fármacos. Un problema en particular con muchos tumores humanos es que se encuentran en una fase de crecimiento de meseta con una pequeña fracción de proliferación. Este factor hace que muchas de las células sean insensibles a los antimetabolitos y relativamente resistentes a muchos de los restantes antineoplásicos. Algunas de las estrategias para vencer la resistencia debida a la cinética celular son:

1. Reducir el volumen tumoral mediante cirugía o radioterapia.
2. Utilizar asociaciones para incluir fármacos que afecten a las poblaciones en reposo (con muchas células en G_0).
3. Programar la administración de los fármacos para evitar que eludan la fase o para sincronizar las poblaciones celulares y aumentar la capacidad de destrucción celular.

B. Causas bioquímicas de resistencia

La resistencia puede deberse a razones bioquímicas, entre ellas la incapacidad de un tumor para convertir un fármaco a su forma activa, la capacidad de un tumor para inactivar un fármaco o la ubicación de un tumor en una localización donde hay sustratos que eluden un bloqueo de otro modo letal. La forma en que las células se vuelven resistentes es un fenómeno que sólo se comprende parcialmente. Puede haber una reducción de la captación del fármaco, un aumento de la salida, alteraciones en los niveles o la estructura de la diana intracelular, una reducción de la activación intracelular o un aumento de la inactivación del fármaco, o un aumento del ritmo de reparación del ADN dañado. En una estirpe de células

leucémicas previas a la célula B, la sobreexpresión de bcl-2 (proteína que inhibe la apoptosis) o la disminución de la expresión del homólogo bax (proteína que promueve la apoptosis) hace que las células sean resistentes a varios fármacos antineoplásicos. Puesto que bcl-2 bloquea la apoptosis, se ha propuesto que su sobreexpresión bloquea la apoptosis provocada por la quimioterapia. Cuando se comprenda mejor la interrelación entre las mutaciones de p53, la sobreexpresión de HER2 y alteraciones similares en multitud de otros oncogenes y antioncogenes, así como la resistencia a los efectos citotóxicos de los fármacos radioterápicos, antineoplásicos, hormonales y biológicos, tal vez aumente nuestra comprensión de la resistencia y aparezcan nuevas estrategias de tratamiento.

La multirresistencia, también denominada *resistencia farmacológica pleiotrópica,* en un fenómeno por el cual el tratamiento con un fármaco confiere resistencia no sólo a ese fármaco y a otros de su misma clase, sino también a otros fármacos sin relación con ése. Con frecuencia, la multirresistencia tiene su origen en un mecanismo de flujo de salida farmacológico potenciado dependiente de la energía que se traduce en unas concentraciones intracelulares de fármaco más bajas. Con este tipo de multirresistencia, con frecuencia se observa la sobreexpresión de una proteína de transporte de membrana que se denomina glucoproteína P (la «P» significa pleiotró-pica o permeabilidad). Otras proteínas asociadas a la multirresistencia son la proteína que se observa en estirpes celulares de carcinoma broncopulmonar humano y la proteína asociada a resistencia pulmonar. Parece que la expresión de estas proteínas difiere en distintos grupos de neoplasias. Los fármacos que invierten con eficacia la resistencia a la glucoproteína P no invierten la resistencia a estas últimas proteínas asociadas a la multirresistencia. La poliquimioterapia puede vencer la resistencia bioquímica mediante el aumento de la concentración intracelular del fármaco activo como consecuencia de las interacciones o los efectos bioquímicos sobre el transporte de fármacos a través de la membrana celular. Se ha observado que los antagonistas del calcio, los antiarrítmicos, los análogos de la ciclosporina A (p. ej., el PSC-833, un derivado no inmunodepresor de la ciclosporina D) y otros fármacos modulan el efecto de multirresistencia de la glucoproteína P *in vitro,* pero clínicamente se han observado unos efectos beneficiosos limitados.

El uso de un segundo fármaco para rescatar a las células sanas también puede permitir la administración de dosis elevadas del primer fármaco, lo que puede vencer la resistencia provocada por una tasa baja de conversión al metabolito activo o una tasa de inactivación alta. Otra manera de vencer la resistencia consiste en administrar una infusión de citoblastos obtenidos de la sangre periférica o la médula ósea tras administrar dosis letales de quimioterapia para la médula ósea. Esta técnica es eficaz en el tratamiento de algunos pacientes con linfoma, leucemia, mieloma múltiple y otros tumores. Una técnica que puede aplicarse de manera más generalizada consiste en asociar dosis más altas o más frecuentes de quimioterapia al factor estimulante de colonias de granulocitos o al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. Estos y otros fármacos con efectos protectores y estimulantes de la médula ósea están utilizándose cada vez más y puede que aumenten la eficacia de la quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de

cáncer.

C. Causas farmacológicas de resistencia

La resistencia aparente del cáncer a la quimioterapia puede ser consecuencia de un riego sanguíneo tumoral deficiente, una absorción deficiente o irregular, un aumento de la excreción o el catabolismo, e interacciones farmacológicas que llevan a unas concentraciones sanguíneas de fármaco insuficientes. En sentido estricto, este resultado no es una resistencia verdadera, sino que en la medida en que el clínico no percibe las concentraciones sanguíneas insuficientes, parece que hay resistencia. La variación de un paciente a otro con la dosis más alta tolerada ha llevado a pautas de modificación de la dosis que permiten aumentarla cuando los efectos secundarios de la pauta de quimioterapia son mínimos o inexistentes, además de reducir la dosis cuando los efectos secundarios son importantes. Esta regulación es especialmente importante para algunos antineoplásicos que presentan una curva de dosis-respuesta pronunciada o para los pacientes que tienen un metabolismo del fármaco genéticamente alterado, como puede suceder con el irinotecán. Con algunos fármacos es imprescindible seleccionar la dosis apropiada basándose en el comportamiento farmacológico previsto no sólo para evitar efectos secundarios graves, sino también para optimizar su eficacia. Esto se ha aplicado satisfactoriamente a la selección de la dosis de carboplatino mediante la predicción del producto tiempo × concentración (área bajo la curva), basándose en el aclaramiento de creatinina de cada paciente.

La causa de la verdadera resistencia farmacológica es el transporte deficiente de los fármacos a ciertos tejidos corporales y células tumorales. Por ejemplo, el sistema nervioso central (SNC) es de difícil acceso para muchos fármacos. Algunas características farmacológicas favorecen el transporte al SNC, entre ellas una alta liposolubilidad y un bajo peso molecular. Para los tumores que tienen su origen en el SNC o que metastatizan allí, los fármacos de elección deben ser los que alcanzan una concentración antitumoral eficaz en el tejido cerebral y que además son eficaces contra el tipo de células tumorales que están tratándose.

D. Ausencia de selectividad y resistencia

La ausencia de selectividad no es un mecanismo de resistencia, sino más bien el reconocimiento de que para la mayoría de los tumores y de fármacos los motivos de la resistencia y la selectividad sólo se comprenden parcialmente. Dado que hasta hace 10 años la comprensión de las diferencias bioquímicas entre las células sanas y malignas era limitada, es gratificante ver que la quimioterapia ha obtenido resultados satisfactorios con tanta frecuencia. Con los conocimientos crecientes sobre la célula cance-rosa, hay motivos para tener la esperanza de que dentro de 20 años consideraremos la pauta de quimioterapia actual como un inicio (por no decir un rudimento) y se habrán descubierto muchos más fármacos dirigidos contra dianas moleculares tumorales con muchas posibilidades de curar los tumores humanos que hoy son resistentes a un tratamiento eficaz.

Lecturas recomendadas

Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets

for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:5386-5403.
Baguley BC, Holdaway KM, Fray LM. Design of DNA intercalators to overcome topoisomerase II-mediated multi-drug resistance. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:398-402.
Baserga R. The cell cycle. *N Engl J Med.* 1981;304:453-459.
Clarkson B, Fried J, Strife A, et al. Studies of cellular proliferation in human leukemia. 3. Behavior of leukemic cells in three adults with acute leukemia given continuous infusions of 3H-thymidine for 8 or 10 days. *Cancer.* 1970;25:1237-1260.
Endicott JA, Ling U. The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem.* 1989;58:137-171.
Friedland ML. Combination chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:63-78.
Giaccone G. HER1/EGFR-targeted agents: predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy. *Ann Oncol.* 2005;16:538-548.
Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:1727-1733.
Goldie JH. Drug resistance. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1992:54-66.
Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer therapy meets p53. *N Engl J Med.* 1994;331:49-50.
Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:973-988.
Schabel FM Jr. The use of tumor growth kinetics in planning “curative” chemotherapy of advanced solid tumors. *Cancer Res.* 1969;29:2384-2398.
Sikic BI. Modulation of multidrug resistance: at the threshold. *J Clin Oncol.* 1993;11: 1629-1635.
Slingerland JM, Tannock IF. Cell proliferation and cell death. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology.* New York: McGraw-Hill, 1998:134-165.
Yarbro JW. The scientific basis of cancer chemotherapy. In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:3-18.

Bases biológicas del tratamiento dirigido contra dianas moleculares

Osama E. Rahma y Samir N. Khleif

I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento dirigido contra dianas moleculares (TDDM) es una estrategia nueva para el tratamiento del cáncer que surgió de la gran cantidad de descubrimientos moleculares y biológicos en el campo de la etiología del cáncer durante los últimos 25 años. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ya ha aprobado varios de estos fármacos para su uso clínico. Actualmente se están evaluando muchos más en ensayos clínicos y se prevé que su integración generalizada en el arsenal terapéutico del tratamiento del cáncer aumente a un ritmo acelerado durante la próxima década.

Los fármacos que se enmarcan en este tipo de tratamiento son muy distintos de los antineoplásicos tradicionales que constituyen la mayor parte de los tratamientos descritos en este libro. Estos nuevos fármacos están diseñados con la intención de que actúen específicamente sobre moléculas que se expresan única o anormalmente en las células tumorales, pero dejando intactas las células sanas. En este capítulo hablaremos de los fármacos disponibles para su uso clínico, proporcionaremos una breve descripción del mecanismo de acción de estos fármacos, las vías sobre las que actúan y algunos de sus usos clínicos actuales, y también abordaremos fármacos prometedores que están actualmente en fase de ensayo clínico y que podrían llegar pronto a la clínica.

A. Características del TDDM

Una molécula ideal para el tratamiento dirigido debe presentar las siguientes características:

- La molécula se expresa sólo en las células tumorales; por tanto, el fármaco actúa específicamente en estas células, no en las células sanas.
- La molécula es importante para mantener el fenotipo maligno; por tanto, una vez que la diana molecular se ha desactivado eficazmente, la célula cancerosa no puede desarrollar resistencia contra el fármaco inhibiendo su función o la expulsión de la diana molecular fuera de la célula.

El grado en que las dianas moleculares no incorporan estas características, sumado a la inespecificidad del fármaco, determina en parte las limitaciones de las dianas y los fármacos actuales.

B. Clasificación y tipos de TDDM

La clasificación del TDDM es un blanco en movimiento. En este capítulo se

clasificará el TDDM según la estrategia de actuación sobre las moléculas. Existen dos estrategias de este tipo para el TDDM:

1. **Tratamiento dirigido a la función.** Esta estrategia terapéutica tiene como objetivo restablecer la función normal o bien anular la función anómala de la molécula defectuosa o una vía en la célula tumoral. Esto se consigue mediante:
   - La reconstitución de la molécula normal.
   - La inhibición de la producción de una molécula defectuosa.
   - La interrupción, alteración o inversión de una función recién adquirida actuando de manera selectiva sobre la molécula defectuosa, su función y su posterior efecto.

   Los fármacos que pertenecen a esta categoría se clasificarán según el mecanismo de acción y se subclasificarán según la vía afectada conocida sobre la que actúan.
2. **Tratamiento dirigido al fenotipo.** Esta estrategia terapéutica tiene como objetivo actuar selectivamente sobre el fenotipo único de la célula cancerosa cuando la destrucción de la célula depende más de mecanismos inespecíficos que de la actuación selectiva sobre una vía específica. Los anticuerpos monoclonales (AcMo), incluidos los conjugados inmunitarios, las inmunotoxinas y las vacunas, son fármacos de este tipo. Por tanto, los fármacos que pertenecen a esta categoría se clasificarán según el tipo de tratamiento y se subclasificarán según la vía o la molécula sobre la que actúan.

TABLA 2-1 Clasificación e indicaciones aprobadas por la FDA de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares

Fármaco	Diana	Tipo de cáncer para el que está aprobado por la FDA	Monoterapia en los pacientes	Asociado a	En los pacientes
Bloqueo de la unión ligando-receptor					
Cetuximab	EGFR1	Metastásico de colon EGFR1+	No toleraron el irinotecán	Irinotecán	Fracaso del irinotecán
		Cabeza y cuello irresecable	Fracaso del platino	Radioterapia	Fracaso del platino
Panitumumab	EGFR1	Metastásico de colon EGFR1+	Fracaso de la quimioterapia		
Trastuzumab	HER2	Metastásico de mama HER2+	Fracaso de como mínimo una quimioterapia o como tratamiento adyuvante	Paclitaxel	En primera línea
Bevacizumab	VEGF	De colon avanzado		Fluorouracilo	En primera línea
		CNMP localmente avanzado, recidivante o metastásico		Platino	En primera línea
		Carcinoma renal metastásico		IFN-α	
		Glioblastomas recidivantes	Fracaso de la quimioterapia		
Inhibición de los receptores de la tirosina cinasa					
Erlotinib	EGFR	CNMP localmente avanzado o metastásico	Como mantenimiento tras 4 ciclos de platino o en segunda o tercera línea		
		De páncreas localmente avanzado o metastásico		Gemcitabina	En primera línea
Gefitinib	EGFR	CNMP localmente avanzado o metastásico	Mostraron beneficio con el fármaco		
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	Carcinoma renal avanzado	En primera línea		
		TEGI	Fracaso o intolerancia del imatinib		
Lapatinib	HER2	De mama avanzado, resistente al tratamiento HER2+	Fracaso del trastuzumab	Letrozol o capecitabina	Fracaso del trastuzumab

Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-Kit	Carcinoma renal avanzado			
Inhibición de las proteínas y proteína cinasas de señalización intracelular					
Imatinib	Bcr-Abl, PDGF, c-Kit	LMC Ph+ de nuevo diagnóstico, en fase crónica, acelerada o crisis blástica	Fracaso del IFN-α o recidiva tras el trasplante de hematocitos		
		TEGI irresecable o metastásico c-Kit+			
		SMD PDGFR+			
		Leucemia eosinofílica crónica			
Dasatinib	Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR	LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o crisis blástica	En primera línea		
		LLA Ph+	Fracaso del tratamiento previo		
Nilotinib	Bcr-Abl	LMC Ph+ en fase crónica o acelerada	En primera línea		
Sorafenib	Raf/MEK/ERK, VEGFR-2, PDGF	Carcinoma renal avanzado	En primera línea		
		CHC irresecable			
Everolimús	mTOR	Carcinoma renal avanzado	Fracaso del sunitinib o sorafenib		
Temsirolimús	mTOR	Carcinoma renal avanzado			
Tratamiento dirigido a la degradación de las proteínas					
Bortezomib	Proteosoma 26S	MM	Resistente al tratamiento		
		MM		Melfalán y prednisona	En primera línea
		Linfoma de células del manto	Fracaso de como mínimo un tratamiento previo		
Tratamiento dirigido a la inmunomodulación					
Lenalidomida	Inespecífico	MM		Dexametasona	En segunda línea
		SMD asociado a la deleción 5q	Dependientes de transfusiones		
Tratamiento dirigido al fenotipo					
Rituximab	CD20	LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+	Resistente al tratamiento o en recidiva	CHOP o CVP	En primera línea
		LLC CD20+	Resistente al tratamiento o en recidiva		
Alemtuzumab	CD52	LLC de linfocitos B	Fracaso de la fludarabina		
Ofatumumab	CD20	LLC	Resistente al tratamiento		
Gemtuzumab	CD33	Leucemia mieloide CD33+	Pacientes mayores tras la primera recidiva no aptos para quimioterapia		
Ibritumomab	CD20	LNH folicular de linfocitos B CD20+	Resistentes al tratamiento con rituximab		
Tositumomab	CD20	LNH de escasa malignidad o de escasa malignidad transformado CD20+	Resistente a la quimioterapia y al tratamiento con rituximab		
Denileucina	CD25	LCLT CD25+	Persistente o recurrente		
Vacuna contra el cáncer					
Sipuleucel-T	PAP	Metastásico de próstata	Resistente a hormonas asintomáticos o mínimamente asintomáticos		

CHC, carcinoma hepatocelular; CHOP, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona; CNMP, cáncer no microcítico de pulmón; CVP, ciclofosfamida, vincristina y prednisona; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IFN-α, interferón α; LCLT, linfoma cutáneo de linfocitos T; LLA, leucemia linfocítica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LNH, linfoma no hodgkiniano; MM, mieloma múltiple; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; PAP, fosfatasa ácida prostática; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; Ph+, con cromosoma Filadelfia positivo; SMD, síndrome mielodisplásico; TEGI, tumor del estroma gastrointestinal; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

La tabla 2-1 resume la clasificación y las indicaciones aprobadas por la FDA de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares.

II. TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA FUNCIÓN

Los fármacos que pertenecen a esta categoría actúan sobre vías celulares específicas (p. ej., vías de transducción de la señal, angiogenia, degradación de las proteínas e inmunomoduladores).

A. Tratamiento dirigido a la señalización celular

Las vías de transducción de la señal son fundamentales para enviar mensajes del medio extracelular al núcleo y para permitir que la célula siga realizando procesos celulares como la supervivencia, la proliferación celular y la diferenciación. Estas señales se inician en la superficie de la célula mediante la interacción de moléculas (ligandos) como las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento con los receptores celulares. Por su parte, los receptores celulares transfieren la señal a través de una red de moléculas al núcleo, lo que lleva a la transcripción de nuevas

moléculas responsables de lograr el resultado deseado.

En las células tumorales, estas vías se encuentran alteradas por la mutación de algunos de sus componentes. Esto lleva a la alteración funcional de las vías afectadas, que se traduce en una proliferación descontrolada y la inhibición de la apoptosis. Por tanto, uno de los principales objetivos del desarrollo del TDDM es la actuación selectiva sobre los componentes de estas vías. Los componentes de estas vías comprenden:

- El ligando.
- Los receptores para estos ligandos (la mayoría de los cuales son receptores de la cinasa).
- La cascada de proteínas que forman estas vías, que son principalmente proteína cinasas, aunque también intervienen otras clases de proteínas. Por tanto, las estrategias dirigidas a las vías de transducción de la señal comprenden:
- El bloqueo de la unión ligando-receptor. Esto impide que se inicie la señal y puede llevarse a cabo bloqueando los ligandos circulantes o bloqueando la unión de los ligandos al dominio extracelular del receptor celular.
- La inhibición de los receptores de la proteína cinasa. Esto impide la fosforilación del dominio cinasa intracelular del receptor, lo que interrumpe la cascada de reacciones proteínicas en las vías de señalización celular. El bloqueo de la unión de adenosina trifosfato (ATP) al receptor es un ejemplo de cómo se consigue esta inhibición.
- La inhibición de las proteínas de señalización intracelular.

1. **Bloqueo de la unión ligando-receptor.** Actualmente el bloqueo de los receptores y la interacción ligando-receptor se lleva a cabo mediante AcMo específicos dirigidos contra el ligando o el receptor. Los AcMo son biofármacos diseñados para actuar específicamente sobre proteínas solubles o proteínas de membrana con un dominio extracelular. Los AcMo pueden ejercer su efecto antitumoral por medio de múltiples mecanismos, como el bloqueo del receptor o el ligando deseados y la alteración de su función para impedir que transmitan señales al núcleo, activen la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o ayuden a interiorizar el receptor y, por tanto, a enviar fármacos tóxicos a las células. La tecnología de los AcMo ha mejorado mucho durante la última década mediante la humanización parcial de estos anticuerpos en construcciones quiméricas o totalmente humanizadas. La sustitución de la porción Fc murina del AcMo por un equivalente humano lleva a una disminución considerable de la respuesta inmunitaria de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA). Aunque con estos AcMo también pueden aparecer anticuerpos antiquiméricos humanos (HACA), esto no sucede con los AcMo totalmente humanizados. La tecnología para humanizar los AcMo ha hecho que estas moléculas se empleen más en el tratamiento del cáncer, especialmente cuando se necesitan dosis repetitivas. En este apartado trataremos de los AcMo generados contra receptores de membrana específicos. Los AcMo generados contra antígenos no asociados a receptores de membrana se tratan más adelante en este capítulo (apartado

III.A).

a. Familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los EGFR son una pequeña familia de proteínas pertenecientes a la familia más amplia de receptores de la tirosina cinasa (RTK). La familia de EGFR consta de al menos cuatro receptores descritos: EGFR1, Her-2-neu (erbB2), Her3 (erbB3) y Her4 (erbB4). Estos receptores son glucoproteínas compuestas de tres dominios: un dominio extracelular de unión de ligandos, un dominio transmembranario y un dominio intracelular con actividad tirosina cinasa. La unión de los ligandos al receptor lleva a la activación de la tirosina cinasa intracelular y la fosforilación del receptor, lo que a su vez lleva a la activación de la vía de transducción de la señal. La activación de esta vía estimula la activación, la proliferación y la supervivencia potenciada de las células. Se han desarrollado fármacos contra los receptores EGFR1 y Her-2-neu.

(1) Tratamiento dirigido contra el EGFR1. El EGFR1 es el primer miembro de la familia de EGFR que se identificó. Se activa mediante su unión al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y al factor transformador del crecimiento α (TGF-α). El EGFR1 está sobreexpresado en muchos tumores, entre ellos el 50% al 70% de los tumores de colon, los carcinomas broncopulmonares y los tumores de mama. La FDA ha aprobado varios anticuerpos dirigidos contra el EGFR para su uso clínico en los pacientes con cáncer.

- El cetuximab es un AcMo quimérico humanizado de tipo inmunoglobulina G (IgG1) que se une al dominio externo de unión de ligandos del EGFR1. También se une con mucha menor afinidad al EGF y TGF-α. La asociación de cetuximab e irinotecán puede mejorar la respuesta de la enfermedad y la supervivencia sin progresión (SSP) en comparación con el uso del cetuximab sólo en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado con expresión de EGFR en que no ha funcionado previamente el tratamiento con irinotecán. Estudios recientes sugieren que puede conseguirse una mejor SSP y supervivencia global (SG) cuando el cetuximab se asocia a FOLFIRI (una asociación de ácido *fol*ínico, *f*luorouracilo e *iri*notecán) o FOLFOX-4 (una asociación de ácido *fol*ínico, *f*luorouracilo y *ox*aliplatino) en el cáncer de colon avanzado (v. cap. 7 para la definición de estas pautas y una exposición más detallada). El aumento de la tasa de respuesta como consecuencia de la adición de cetuximab fue mayor en los pacientes con tumores que expresaban el gen *KRAS* natural. Actualmente el cetuximab está aprobado por la FDA en asociación con el irinotecán para tratar a los pacientes con cáncer de colon avanzado que expresa EGFR en que el tratamiento con irinotecán ha fracasado o en monoterapia en los pacientes que no toleran el irinotecán. También está aprobado en asociación con la radioterapia o en monoterapia en los pacientes con cáncer de

cabeza y cuello irresecable en que ha fracasado el tratamiento anterior basado en el platino. Recientemente, un ensayo clínico de fase III ha demostrado que los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado que expresaba EGFR tratados con cetuximab asociado a cisplatino/vinorelbina presentaban una supervivencia superior en comparación con la quimioterapia sola. También se ha observado que, en este grupo de pacientes, la mutación de KRAS se correlaciona con la enfermedad progresiva y con una mediana de tiempo menor hasta la progresión, pero no con la supervivencia. De modo parecido a otros anticuerpos, los efectos secundarios habituales comprenden exantema y diarrea y, aunque son muy infrecuentes, entre los efectos secundarios graves se describieron parada cardíaca e infarto de miocardio.

- El panitumumab es un AcMo totalmente humanizado que se ha desarrollado contra el EGFR. El panitumumab se une al EGFR1 con una mayor afinidad que el cetuximab. Un estudio aleatorizado de fase III demostró que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que expresaba EGFR y era resistente al tratamiento, tratados con panitumumab y el mejor tratamiento complementario, presentaban una mejor SSP en comparación con los pacientes que recibieron sólo el mejor tratamiento complementario. Los pacientes que se beneficiaron del tratamiento fueron los que tenían tumores sin mutaciones de KRAS. Por tanto, la FDA aprobó el panitumumab como monoterapia para el cáncer metastásico de colon que expresa EGFR y es resistente al tratamiento. Otras enfermedades con resultados prometedores con el uso del panitumumab son el CNMP y el cáncer renal. Los efectos adversos habituales comprenden exantema, edema periférico, cansancio y diarrea. Se han descrito efectos secundarios graves sólo raramente, entre ellos broncoespasmo, y en consecuencia su uso no precisa premedicación.

Otros AcMo anti-EGFR que se están evaluando actualmente en ensayos clínicos de fase II comprenden:

- El matuzumab es un AcMo humanizado de tipo IgG1 anti-EGFR. El fármaco se ha evaluado en un ensayo clínico de fase I seguido de paclitaxel en el CNMP avanzado que expresa EGFR, con la obtención de una respuesta parcial (RP) en 3 de 18 pacientes y la notificación de una respuesta completa (RC) en 1 pa ciente tratado. Un ensayo clínico está evaluando el matuzumab en asociación con el pemetrexed en el CNMP avanzado.
- El nimotuzumab es un AcMo recombinante humanizado de tipo IgG1 contra el EGFR que está aprobado para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello en otros países y que ha recibido la distinción de fármaco sin interés comercial para el glioma en Estados Unidos. Actualmente está evaluándose en asociación con

la radioterapia externa en pacientes con CNMP.

(2) Tratamiento dirigido contra el Her-2-neu (HER2, erbB2). El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2 (HER2) es el segundo miembro de la familia de EGFR. Este receptor tiene la misma estructura básica que los demás miembros de la familia; no obstante, no se ha identificado ningún ligando conjugado para el HER2. Tampoco se han identificado mutaciones en el gen *HER2* en los tumores humanos, pero este gen está sobreexpresado en muchos tumores epiteliales, entre ellos los de colon, páncreas, genitourinarios y de mama. El HER2 envía su señal a través de las vías de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K)/Akt y de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), y su sobreexpresión lleva a la inhibición de la apoptosis y el aumento de la proliferación celular.

- El trastuzumab fue uno de los primeros TDDM que se introdujo en el uso clínico. Es un AcMo humanizado (quimérico) que se une al HER2. Aunque el mecanismo de acción del trastuzumab no está del todo claro, se cree que actúa por medio de uno o más de los siguientes mecanismos: la inhibición de la señalización tirosina cinasa del receptor; la activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; la inducción de la apoptosis; la inducción de la interrupción de la fase G1 mediante la modulación de la cinasa dependiente de ciclinas; la inhibición de la angiogenia, y la potenciación de la citotoxicidad provocada por la quimioterapia. La FDA aprobó el trastuzumab en 1998 para su uso en los pacientes con cáncer metastásico de mama con sobreexpresión de la proteína HER2. En un amplio estudio multicéntrico de fase III realizado en pacientes con cáncer metastásico de mama con sobreexpresión del HER2, se demostró que el trastuzumab, cuando se utilizaba como tratamiento de elección asociado a quimioterapia (ya fuera con la asociación de antraciclinas y ciclofosfamida o con paclitaxel en monoterapia) puede aumentar significativamente tanto la duración de la respuesta como la SG. Actualmente el trastuzumab se utiliza en tres situaciones en el cáncer de mama con sobreexpresión del HER2: como tratamiento de primera línea asociado a paclitaxel; como monoterapia de segunda línea en las pacientes que han recibido como mínimo una pauta previa de quimioterapia, o después de la cirugía. Los efectos adversos habituales son astenia, exantema y diarrea. Los efectos secundarios graves son arritmia ventricular, miocardiopatía y tromboembolismo.
- El pertuzumab es un AcMo totalmente humanizado dirigido contra el dominio extracelular del HER2. Cuando se añadió el pertuzumab al trastuzumab en pacientes con cáncer metastásico de mama que no respondieron al trastuzumab solo, la asociación de ambos AcMo presentó una eficacia considerable. Actualmente se

está realizando un ensayo clínico de fase III para determinar la eficacia del pertuzumab y el trastuzumab juntos en asociación con el docetaxel en el cáncer metastásico de mama que sobreexpresa HER2.

- El ertumaxomab es un AcMo que se une al HER2 y CD3. El ertumaxomab se estudió en pacientes con cáncer metastásico de mama HER2 positivo tratadas previamente con trastuzumab y puso de manifiesto unos resultados prometedores.

b. Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). La familia de proteínas VEGF es uno de los reguladores positivos específicos de la angiogenia. Está formada por cinco factores de crecimiento distintos: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario. De éstos, el VEGF-A es el que ejerce la mayor influencia sobre el proceso de angiogenia. Las proteínas VEGF se unen a tres receptores de la tirosina cinasa: el receptor 1 del VEGF (VEGFR1/Flt-1), el VEGFR2 (receptor del dominio de inserción cinasa/cinasa hepática fetal 1, Flk-1) y el VEGFR3 (Flt-4). Se cree que el VEGFR2, por medio de su interacción con el VEGF, es el principal mediador de la angiogenia asociada a los tumores y los procesos metastásicos, mientras que el VEGFR1 desempeña una función en la hematopoyesis. El VEGF-A se expresa o sobreexpresa en muchos tumores, entre ellos el carcinoma broncopulmonar, el cáncer de mama y el cáncer de ovario, además de los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) y en particular el carcinoma renal, en que se ha observado una expresión elevada. Por tanto, la actuación selectiva sobre estas moléculas con el fin de anular su capacidad para estimular la angiogenia asociada a los tumores constituye una estrategia terapéutica lógica para controlar el cáncer. Se han desarrollado anticuerpos y pequeñas moléculas como tratamientos dirigidos utilizando esta vía. Aquí expondremos los anticuerpos. Las pequeñas moléculas se expondrán más adelante en este capítulo.

- El bevacizumab es un AcMo murino humanizado anti-VEGF. Actúa mediante el bloqueo de la unión del VEGF a sus receptores (VEGFR), inhibiendo de ese modo el proceso de angiogenia provocado por el tumor. Cuando se asoció a pautas de quimioterapia basadas en el fluorouracilo en el cáncer de colon avanzado, el bevacizumab puso de manifiesto una mejora tanto de la SSP como de la SG. También se ha demostrado que es eficaz en otros tumores, como el CNMP (no escamoso). Cuando se asoció al paclitaxel y al carboplatino, puso de manifiesto unas tasas de respuesta más altas y una prolongación de la super-vivencia sin enfermedad y la mediana de supervivencia. En el carcinoma renal metastásico no tratado, la adición de bevacizumab al interferón α se tradujo en una SSP cinco meses mayor en comparación con el interferón α (IFN-α) solo. Actualmente el bevacizumab está aprobado por la FDA para su uso

como tratamiento de elección en el cáncer de colon avanzado en asociación con la quimioterapia basada en el fluorouracilo; en asociación con la quimioterapia basada en el platino como tratamiento de elección en los pacientes con CNMP (no escamoso) localmente avanzado, metastásico o recurrente, y en asociación con el IFN-α para el tratamiento de pacientes con carcinoma renal metastásico. También está aprobado como monoterapia en el glioblastoma recidivante.

La FDA aprobó el bevacizumab en 2008 para su uso como tratamiento de elección en asociación con el paclitaxel en las pacientes con cáncer metastásico de mama HER2 negativo, basándose en una mejora de la SSP de 5,9 meses en las pacientes que recibieron la asociación en comparación con las que recibieron paclitaxel solo. No obstante, el Oncology Drugs Advisory Committee de la FDA recomendó que se retirara esa indicación aprobada basándose en los nuevos ensayos clínicos que demostraron una mejora mínima de la SSP y ninguna mejora de la SG. Basándose en los nuevos datos y en el mayor riesgo de muerte debido al bevacizumab en los nuevos ensayos clínicos (0,8% frente a 1,2%), la FDA está revisando la aprobación del bevacizumab como tratamiento de elección en el cáncer metastásico de mama.

Por otro lado, mientras que la adición de bevacizumab a la asociación de gemcitabina y erlotinib no mejoró la SG en pacientes con cáncer metastásico de páncreas, la SSP fue mucho más prolongada en el grupo de bevacizumab en comparación con el placebo. Los principales efectos secundarios graves comprenden la trombosis arterial, y se ha demostrado que el bevacizumab duplica la incidencia de esta complicación. También se ha demostrado que el fármaco aumenta la incidencia de hemorragia e hipertensión arterial en ciertos casos. Parece que la hemoptisis es un riesgo especial en el cáncer escamoso de pulmón.

c. Receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF1R, *insulin-like growth factor type I receptor*). El IGF1R es un RTK de la familia de receptores del factor de crecimiento insulinoide (IGF) que está formada por tres proteínas transmembrana y se une al IGF-1 e IGF-2. Está sobreexpresado en muchos tumores, entre ellos el melanoma, el cáncer de colon, de páncreas, de próstata y renal. La sobreexpresión del IGF1R en las células tumorales es un factor importante para su proliferación, transformación y metástasis. Por tanto, el IGFR1 se convirtió en una diana atractiva para el tratamiento del cáncer.

- El figitumumab es un nuevo AcMo humanizado contra el IGF1R. Se demostró que la asociación de figitumumab, paclitaxel y carboplatino era segura y eficaz en los pacientes con CNMP avanzado. Se están realizando otros ensayos clínicos de fase III del figitumumab en el CNMP avanzado.

2. Inhibición de los RTK. Las cinasas son enzimas que tienen la capacidad para fijar una fracción de fosfato a otra proteína. Esto tiene lugar en una cadena lateral de una fracción de serina, treonina o tirosina, y la cadena lateral que se fosforila es la que se utiliza para clasificar estas cinasas. La fosforilación de las proteínas regula el comportamiento de las moléculas, incluida la actividad de unión a las proteínas, la actividad enzimática, el tráfico dentro de la célula o la degradación. En consecuencia, el proceso de fosforilación es una reacción bioquímica crucial que está implicada en el control del comportamiento de la célula. La observación de que las mutaciones en estas cinasas pueden llevar a resultados drásticos, entre ellos la proliferación descontrolada, pone de manifiesto su papel decisivo en el cáncer. Los receptores de la serina/treo-nina cinasa se tratarán en otro apartado; aquí abordaremos los RTK. Los RTK son una combinación de familias de proteínas que comparten varias características estructurales y funcionales. Estas cinasas son receptores de glucoproteínas con un dominio extracelular, transmembrana e intracelular. Mientras que el dominio transmembrana actúa como anclaje para el receptor dentro de la membrana de la célula, el dominio extracelular contiene un punto de unión para un multiligando peptídico específico. Cuando tiene lugar la unión receptor-ligando, se inician acontecimientos de señalización específicos del receptor. El dominio citoplasmático contiene una región tirosina cinasa catalítica y una región reguladora, que son esenciales para la transmisión de las señales posteriores al núcleo. La autofosforilación de la región cinasa del receptor inicia una cascada de transducción de la señal que lleva a la proliferación celular, la supervivencia/apoptosis, la migración, la adhesión y la estimulación de la angiogenia. Algunas de las subfamilias de este grupo de RTK comprenden el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*), el EGFR, el VEGFR y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos. Estos RTK están sobreexpresados o mutados en muchos tumores humanos. Por tanto, la actuación selectiva sobre la actividad de los RTK es una estrategia atractiva para el tratamiento del cáncer y actualmente se consigue mediante pequeñas moléculas. Algunas pequeñas moléculas ya se han introducido en la práctica clínica y muchas otras se están estudiando actualmente en ensayos clínicos. Aquí expondremos algunas de estas moléculas.

- El erlotinib es una pequeña molécula disponible por vía oral que tiene la estructura química de la *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina. Este compuesto es un inhibidor reversible de la cinasa del EGFR y actúa compitiendo con el ATP para unirse al dominio intracelular de la región tirosina cinasa. Bloquea la señal de transducción del EGFR, lo que lleva a la inhibición del efecto posterior de la vía, incluida la propagación y supervivencia celular, además de la angiogenia. El erlotinib es un inhibidor sumamente selectivo de la región tirosina cinasa del EGFR, ya que son necesarias concentraciones más de 1000 veces superiores para inhibir otras tirosina cinasas. En ensayos clínicos

controlados con placebo de fase III realizados en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico, se evaluó la eficacia del erlotinib tras el fracaso de como mínimo una pauta de quimioterapia. El erlotinib se tradujo en una mediana de supervivencia de 6,7 meses frente a 4,7 meses en comparación con un placebo. Por otro lado, no se observó ningún beneficio importante cuando el erlotinib se utilizó como tratamiento de elección asociado a la quimioterapia basada en el platino. En un reciente ensayo clínico aleatorizado multinacional, la administración de erlotinib tras la quimioterapia habitual basada en el platino se tradujo en una mejora de la SSP en comparación con un placebo. En los pacientes con cáncer de páncreas, se observó que la adición de erlotinib a la gemcitabina mejoraba la mediana de supervivencia en 13,8 días frente a la gemcitabina sola, con un aumento de la super-vivencia a 1 año del 17% al 24%. Por consiguiente, en noviembre de 2005 la FDA aprobó el erlotinib para el tratamiento de los pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico como tratamiento de segunda o tercera línea. Recientemente, la FDA ha aprobado el erlotinib para el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad no ha evolucionado después de cuatro ciclos de quimioterapia de primera línea basada en el platino. El erlotinib también está aprobado como tratamiento de elección en asociación con la gemcitabina para el carcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico. Aunque los pacientes portadores del gen *RAS* natural tienden a beneficiarse más del tratamiento con erlotinib, no se observó ninguna correlación significativa entre las mutaciones de KRAS y el resultado en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos de erlotinib. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar el erlotinib en asociación con otros fármacos como tratamiento de elección para el CNMP avanzado y como tratamiento posquirúrgico o prequirúrgico para el cáncer de la vejiga urinaria. Los efectos secundarios más habituales comprenden exantema cutáneo (12%) y diarrea (5%). Entre los efectos secundarios graves se han descrito infarto de miocardio y enfermedad pulmonar intersticial.

- El gefitinib es una pequeña molécula diseñada para inhibir eficazmente la actividad tirosina cinasa del EGFR. Inicialmente, este compuesto puso de manifiesto un efecto en los ensayos clínicos aleatorizados de fase II con una mejora sintomática en el CNMP avanzado. No obstante, otros estudios controlados con placebo de fase III en primera línea no pusieron de manifiesto ninguna ventaja de supervivencia. Por tanto, la FDA modificó la ficha técnica para limitar su uso a los pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico que se han beneficiado previamente del fármaco o a los pacientes que ya reciben el fármaco y han mostrado un beneficio. Como tratamiento de elección en el CNMP, el gefitinib asociado a la quimioterapia basada en el platino no puso de manifiesto ningún beneficio. El gefitinib puede provocar exantema y diarrea. Los

efectos secundarios graves comprenden enfermedad pulmonar intersticial y hemorragia.

- El sunitinib es un inhibidor competitivo del ATP que lleva a la inhibición de la fosforilación de la cinasa y la inhibición de la transducción de la señal posterior en múltiples RTK. Funciona como un inhibidor de una familia íntimamente relacionada de RTK que comprenden el PDGFR α y β, el VEGFR, el receptor del factor de citoblastos KIT, el receptor de la tirosina cinasa-3 similar a FMS y la oncoproteína Ret. Por consiguiente, el efecto antitumoral del sunitinib es multi-factorial. Inhibe la proliferación celular y tiene un efecto antiangiógeno. El efecto antiangiógeno del sunitinib se da por medio de la inhibición del VEGFR y el PDGFR, que es importante para el reclutamiento de pericitos. Al ser capaz de inhibir el VEGFR y el PDGFR, el sunitinib posee un efecto inhibidor más fuerte sobre las células implicadas en la angiogenia que los fármacos que actúan sólo sobre el VEGFR. La angiogenia es el rasgo distintivito del carcinoma renal, y se ha demostrado que el carcinoma renal sobreexpresa el VEGF y el PDGF. Cabría prever que el sunitinib desempeñara una función terapéutica en esta enfermedad. Un ensayo clínico multinacional de fase III que comparó el sunitinib con el IFN-α como tratamiento de elección en el carcinoma renal avanzado demostró una importante ventaja en la supervivencia global de 11 meses frente a 5 meses con el sunitinib, y la FDA ha aprobado su uso como tratamiento de elección para esta indicación. El Kit y el PDGFR desempeñan una función importante en la aparición de los TEGI. Más del 85% de los TEGI poseen mutaciones activadoras de la cinasa Kit y otro 5% está asociado a mutaciones en el PDGFR. Basándose en el mecanismo de acción del sunitinib, es de prever que desempeñe una función en la inhibición de este tipo de tumores y es un candidato natural para el tratamiento de los TEGI. El sunitinib puso de manifiesto un retraso de la proliferación tumoral en los pacientes con TEGI avanzado en que fracasó el imatinib en comparación con un placebo en otro ensayo clínico de fase III. Por consiguiente, el sunitinib se ha aprobado para los pacientes con TEGI cuya enfermedad ha evolucionado o que no toleran el tratamiento con imatinib. Actualmente el sunitinib también se está evaluando en otros tumores como los de mama y los neuroendocrinos con resultados prometedores. Los efectos secundarios habituales son exantema, neutrocitopenia, linfocitopenia, trombocitopenia y aumento de las transaminasas. Los efectos secundarios graves son hipertensión arterial, disfunción del ventrículo izquierdo, prolongación del intervalo QT e hipotiroidismo grave.
- El ditosilato de lapatinib es un inhibidor del RTK HER2. Está aprobado por la FDA para las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo resistente al tratamiento en que ha fracasado el trastuzumab en monoterapia o asociado a letrozol o capecitabina. Cuando el lapatinib se asoció a la capecitabina, las antraciclinas, los taxanos y el trastuzumab en

un ensayo clínico aleatorizado y abierto de fase III, las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 positivo resistente al tratamiento presentaron un período de tiempo más prolongado hasta la progresión de la enfermedad en comparación con la capecitabina sola y una tendencia no significativa a una SG más prolongada. Por otro lado, el ditosilato de lapatinib no puso de manifiesto eficacia clínica en las pacientes con cáncer metastásico de mama HER2 negativo. Los efectos secundarios habituales son diarrea, anemia y exantema. Los efectos secundarios graves son eritrodisestesia palmoplantar y hepatotoxicidad grave.

- El pazopanib es un inhibidor de las tirosina cinasas del VEGFR, PDGFR y c-Kit. Aunque se observó que el pazopanib aumentaba la SSP en cinco meses en comparación con un placebo en pacientes con carcinoma renal avanzado sin tratamiento previo o que sólo habían recibido tratamiento con citocinas, el aumento de la SG no fue significativo. El pazopanib está aprobado por la FDA para los pacientes con carcinoma renal avanzado. Los efectos secundarios del fármaco comprenden diarrea, hipertensión arterial y náuseas. Los efectos secundarios graves observados fueron hepatotoxicidad, hemorragia, infarto de miocardio y prolongación del intervalo QT.
- El vandetanib es un inhibidor de múltiples tirosina cinasas del EGFR, el VEGFR2 y el gen RET, que está asociado al cáncer medular de tiroides hereditario y esporádico. El vandetanib puso de manifiesto una mejora de la mediana de SSP en comparación con un placebo en el cáncer medular de tiroides localmente avanzado o metastásico irresecable. En los pacientes con CNMP avanzado, la adición de vandetanib al docetaxel se tradujo en una mejora estadísticamente significativa de la SSP. Los efectos secundarios habituales son cansancio, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y mielodepresión. La hipertensión arterial y la prolongación del inter-valo QT corregido se dan de manera esporádica.

3. Inhibición de las proteínas y proteína cinasas de señalización intracelular.

Esta estrategia terapéutica va dirigida contra un grupo de proteínas que funcionan en una red de cascadas comunicantes para transferir la señal de los receptores al núcleo con el fin de producir el efecto biológico deseado, que comprende la proliferación celular, apoptosis y angiogenia. Cuando estas proteínas están mutadas, dan lugar a unas vías desreguladas que contribuyen a la transformación maligna de la célula. Estas proteínas son receptores no asociados a la tirosina cinasa o las serina/treonina cinasas. Los RTK no asociados a la tirosina cina sa son cinasas citoplasmáticas. Muchas de ellas están adheridas e íntimamente ligadas a los receptores de membrana. Normalmente, se activan mediante la unión del ligando a sus receptores asociados. Algunas de estas cinasas comprenden src, abl y JAK. Las serina/treonina cinasas son cinasas intracelulares y algunas tienen un papel crucial en la carcinogenia. Estas cinasas comprenden la raf, las cinasas de la vía de la PI3K/Akt/diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y las

cinasas MAP. Se han diseñado pequeñas moléculas para bloquear o invertir el efecto de estas vías y algunas se utilizan actualmente en la clínica. En general, las moléculas que inhiben las proteínas y proteína cinasas de señalización intracelular pueden actuar selectivamente sobre múltiples dianas, entre ellas los receptores de la cinasa. Por tanto, pueden clasificarse como inhibidores de los receptores de la cinasa. Para simplificar, en este capítulo estas cinasas se clasificarán según sus principales cinasas o su principal efecto sobre la vía y se hará referencia a sus otras funciones en la descripción del fármaco.

a. Tirosina cinasa Bcr-Abl. La proteína de fusión Bcr-Abl es el producto resultante de una translocación entre los genes *Bcr* y *Abl-1*. El gen *Abl-1* codifica un receptor no asociado a la tirosina cinasa, mien-tras que *Bcr* codifica una serina/treonina cinasa. El producto de la translocación codifica una proteína de fusión fosforilada que activa muchas vías, entre ellas las vías RAS, PI3K y STAT, y da lugar a una transformación maligna. Los fármacos diseñados para actuar sobre esta molécula comprenden los siguientes:

- El mesilato de imatinib fue una de las primeras pequeñas moléculas dirigidas que se introdujeron en la práctica clínica. Es fundamentalmente un inhibidor de la proteína cinasa que está diseñado para inhibir la tirosina cinasa Bcr-Abl. Al inhibir la tirosina cinasa de fusión Bcr-Abl, el mesilato de imatinib provoca la apoptosis en las células que expresan Bcr-Abl mediante la unión a Abl-1 y la competencia con el ATP, lo que lleva a la inhibición de la tirosina cinasa activa de la proteína de fusión. Es activo en la leucemia mieloide crónica (LMC) que expresa Bcr-Abl y la leucemia linfocítica aguda (LLA) que expresa Bcr-Abl. El mesilato de imatinib produce una remisión hematológica, citogenética y molecular que con frecuencia son prolongadas y sostenibles. El mesilato de imatinib también inhibe los receptores de la cinasa PDGF, factor de citoblastos y c-Kit. Como se ha mencionado antes, el c-Kit está mutado en el 85% de los TEGI. El imatinib se probó en los TEGI y se observó que era eficaz. Las indicaciones aprobadas actualmente por la FDA para el mesilato de imatinib comprenden la LMC con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) ya sea de nuevo diagnóstico, en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica, tras el fracaso del tratamiento con IFN-α o la recidiva después del trasplante de blastos. También está indicado en los TEGI malignos que expresan c-Kit y son irresecables o metastásicos. Actualmente se están llevando a cabo tres ensayos clínicos amplios internacionales de fase III para evaluar el papel del mesilato de imatinib después de la cirugía en pacientes con TEGI. El mesilato de imatinib también está aprobado por la FDA para los pacientes con síndrome mielodisplásico con reordenación del gen PDGFR y los pacientes con leucemia eosinofílica crónica. Los efectos secundarios habituales son edema, exantema, diarrea, vómitos y

sudores nocturnos. Los efectos secundarios graves son insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), shock cardiógeno y taponamiento cardíaco. El mesilato de imatinib también puede provocar anemia grave, trombocitopenia y neutrocitopenia febril. La resistencia clínicamente importante al mesilato de imatinib es cada vez más frecuente y se ha observado que aparece en pacientes que presentan mutaciones dentro del dominio cinasa de las proteínas Bcr-Abl. Por tanto, existe la necesidad imperiosa de desarrollar otros inhibidores de Bcr-Abl. Algunos de estos otros inhibidores de cinasas se exponen posteriormente.

- El dasatinib es un inhibidor oral de múltiples tirosina cinasas, entre ellas Bcr-Abl, c-Kit y PDGFR. Los datos clínicos obtenidos con el dasatinib pusieron de manifiesto que del 31% al 38% de los pacientes con resistencia a imatinib y el 75% de los pacientes con intolerancia a imatinib que padecían LMC en fase crónica obtuvieron una respuesta hematológica mayor. Además, del 30% al 59% de los pacientes con LMC avanzada y LLA Ph+ presentaron una respuesta hematológica mayor. Por tanto, inicialmente el dasatinib se aprobó para los pacientes con LMC en fase crónica, fase acelerada o crisis blástica con intolerancia o resistencia al tratamiento previo con imatinib. Posterior-mente, también se aprobó como tratamiento de elección en la LMC basándose en un estudio que demostró la superioridad de dasatinib en comparación con imatinib en cuanto a la tasa de respuesta molecular mayor y la tasa de respuesta citogenética completa a los 12 meses (46% frente a 28% y 77% frente a 66%, respectivamente). El dasatinib también está indicado en los pacientes con LLA Ph+ en que fracasó el tratamiento previo. Hay ensayos clínicos en curso que están evaluando el tratamiento con dasatinib en pacientes con cáncer de próstata progresivo resistente a la castración. El dasatinib puede provocar edema y exantema. Los efectos secundarios graves comprenden ICC, prolongación del intervalo QT, anemia, trombocitopenia y neutrocitopenia.
- El nilotinib es otro inhibidor de la cinasa Abl. De modo parecido al imatinib, actúa compitiendo con el ATP por el punto de unión a Bcr-Abl. El nilotinib difiere del imatinib en que presenta una mayor actividad de unión al punto de unión de la cinasa Abl con una actividad inhibidora más alta en las estirpes celulares sensibles a imatinib. Se observó que el nilotinib provocaba respuestas tanto hematológicas como citogenéticas en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia al imatinib. Inicialmente, la FDA aprobó el nilotinib en la LMC en fase crónica o acelerada resistente o intolerante al imatinib. De modo parecido al dasatinib, posteriormente la FDA aprobó el nilotinib como tratamiento de elección en la LMC basándose en los datos que demostraron su superioridad frente al imatinib en cuanto a la

respuesta citogenética completa a los 12 meses (80% frente a 65%) y el tiempo hasta la progresión a la fase acelerada o la crisis blástica. Los efectos secundarios habituales comprenden edema, exantema, náuseas, diarrea, trombocitopenia y anemia. Los efectos secundarios graves comprenden prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular en entorchado *(torsade de pointes)* y muerte súbita.

b. Vía de las cinasas Raf/MAP. La Raf es una familia de serina/treonina cinasas, entre ellas A-Raf, B-Raf y C-Raf, y forma parte de la vía de la RAS. La Raf se activa cuando la RAS, en respuesta a la activación de un RTK, recluta y fosforila una cinasa Raf en la zona de la membrana. La Raf, a su vez, fosforila la MEK, que activa y fosforila la ERK. La ERK activada entra en el núcleo para activar otros factores de transcripción, lo que lleva a la proliferación celular. La aberración en esta vía lleva a la alteración de la proliferación, que se traduce en la transformación de la célula. Se ha observado que la B-Raf está mutada en muchos tumores, como el melanoma, el cáncer tiroideo y el cáncer colorrectal. Por tanto, la inhibición de esta cinasa es un objetivo razonable en el tratamiento del cáncer.

- El sorafenib es una pequeña molécula inhibidora de la cinasa C-Raf que lleva a la inhibición de la vía de señalización de la Raf/ MEK/ERK. También se ha observado que el sorafenib es un potente inhibidor de la cinasas PDGF y VEGFR2. Un amplio estudio de fase III demostró que el sorafenib puede reducir el riesgo de muerte en un 23% en comparación con placebo en pacientes con carcinoma renal avanzado. Por tanto, inicialmente el sorafenib se aprobó en 2005 para los pacientes con carcinoma renal avanzado. Además, cuando se comparó con el IFN-α-2a en pacientes con carcinoma renal no tratado, mientras que la SSP fue parecida en ambas ramas, se obtuvieron unas tasas más altas de reducción del tumor, mejor calidad de vida y tolerabilidad en la rama de sorafenib. El sorafenib también se aprobó en 2007 para el tratamiento de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable después de que se descubriera que prolongaba la mediana de supervivencia y el tiempo hasta la progresión radiológica en comparación con un placebo. Actualmente se están realizando otros ensayos clínicos para evaluar la eficacia del sorafenib en otros tumores. Los efectos secundarios habituales son hipertensión arterial (en el 9% al 17% de los casos), alopecia, hipofosfatemia y diarrea. Los efectos secundarios graves son eritrodisestesia palmoplantar, insuficiencia cardíaca crónica e infarto de miocardio.

Actualmente se están evaluando otros inhibidores de la vía de señalización de la RAS/RAF/MEK/ERK en ensayos clínicos:

- El GSK1120212 es un inhibidor de la MAP cinasa (MAPK/ERK cinasa [MEK]). La expresión de MEK 1 y MEK 2 está aumentada en distintos tumores y estas cinasas están implicadas en la activación de

la vía de señalización de la RAF/MEK/ERK. El GSK1120212 inhibe específicamente MEK 1 y MEK 2, lo que se traduce en la inhibición de la señalización y la proliferación celular mediadas por factores de crecimiento. La seguridad y la eficacia del GSK1120212 se está estudiando actualmente en dos ensayos clínicos de fase II: el primero se lleva a cabo en pacientes que tienen melanoma con mutación BRAF tratados previamente con un inhibidor de la BRAF y el segundo en la leucemia mieloide aguda recidivante o resistente al tratamiento.

- El GSK2118436/SB-590885 es un inhibidor selectivo de las ci-nasas RAF. Es más potente frente a la BRAF que la CRAF. El SB-590885 inhibe la actividad de la cinasa BRAF con una potencia 100 veces mayor que el sorafenib y puede ser prometedor para vencer la resistencia generada a los inhibidores que se unen a la conformación inactiva de la BRAF. La asociación de un inhibidor de la BRAF (SB-590885) con un inhibidor de la MEK (GSK1120212) también es prometedora.
- El PLX4032/RG7204 es un inhibidor selectivo de la cinasa BRAF que presenta la mutación V600E oncógena. El PLX4032/RG7204 se estudió en un ensayo clínico de fase I y puso de manifiesto 10 respuestas parciales y 1 respuesta completa en pacientes con melanoma, de los cuales 9 experimentaron una regresión de las metástasis hepáticas, pulmonares y óseas. Actualmente el PLX4032/RG7204 se está estudiando en un ensayo clínico de fase II en pacientes con mutaciones V600E en la BRAF y en un ensayo clínico aleatorizado de fase III que compara el PLX4032/RG7204 con la quimioterapia con dacarbazina en el melanoma con la mutación V600E.

c. Inhibidores de la vía de la PI3K, AKT y mTOR. Las PI3K son una familia de cinasas lipídicas que se dividen en tres clases según su estructura proteínica. La PI3K de clase I se ha estudiado más detenidamente debido a la función que desempeña como reguladora de la super-vivencia, la proliferación y la diferenciación celulares. Las PI3K de clase IA, que están compuestas de cuatro subunidades (p110 α, β, ° y ¬), son atraídas a la membrana cuando se activan los RKT. Esto lleva a una cascada de señalización que activa múltiples vías de señalización, entre ellas la vía de la AKT. La vía de la mTOR es posterior a la vía de la PI3K/AKT y desempeña una función importante en la regulación del crecimiento y la proliferación celulares. La vía de la mTOR está regulada por el oncogén *PTEN* (homólogo de fosfato y tensina). La proteína codificada por el gen *PTEN* es una fosfatasa que actúa como un interruptor de encendido/apagado. El interruptor pasa a la posición de «encendido» cuando la PI3K deposita un grupo fosfato en la posición D3 del anillo de inositol; cuando el *PTEN* elimina el grupo fosfato de la misma posición, el interruptor pasa a la posición de «apagado». Se ha

observado que las alteraciones genéticas en las vías de la PI3K desempeñan un papel importante en distintos tumores, entre ellos los de mama, colon y ovario. Por tanto, recientemente se ha desarrollado un gran número de nuevos fármacos dirigidos contra las vías de la PI3K/Akt/mTOR para el tratamiento del cáncer. La FDA ya ha aprobado dos de estos fármacos y el resto está todavía en ensayos clínicos y se espera que llegue a la clínica durante la próxima década. Son los siguientes:

- El everolimús es un inhibidor de la cinasa mTOR. Fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento del cáncer renal avanzado en los pacientes en que había fracasado el sunitinib o sorafenib. La aprobación se basó en los ensayos clínicos que pusieron de manifiesto una mediana de SSP de 4 meses en los pacientes que recibieron everolimús frente a 1,9 meses en el grupo de placebo. Los efectos secundarios habituales comprenden exantema, edema y diarrea. Los efectos secundarios graves comprenden neumonitis, anemia, leucocitopenia y neutrocitopenia.
- El temsirolimús es un inhibidor competitivo de la cinasa mTOR. Está indicado para el tratamiento de los pacientes con carcinoma renal avanzado basándose en el análisis provisional de un ensayo clínico aleatorizado de fase III que puso de manifiesto que el temsirolimús prolongaba significativamente la SG en comparación con el IFN-α-2a en los pacientes con carcinoma renal avanzado no tratado previamente. No obstante, la asociación de IFN-α-2a y temsirolimús no mejoró significativamente la SG en comparación con el IFN-α-2a solo. Los efectos secundarios habituales comprenden anemia e hiperlipidemia. También se describió anafilaxia grave.
- El XL147 es un inhibidor selectivo de las isoformas de la PI3K de clase I. Se estudió en un ensayo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos, la mayoría de los cuales tenía CNMP. La toxicidad limitante de la dosis estaba relacionada con el exantema y los efectos secundarios más habituales fueron el exantema y el cansancio. El XL147 se está estudiando actualmente en dos ensayos clínicos de fase II. El primero evalúa la seguridad y la eficacia del XL147 en pacientes con cáncer endometrial avanzado o recurrente. El segundo evalúa la asociación de XL147 con trastuzumab o paclitaxel y trastuzumab en pacientes con cáncer metastásico de mama que han experimentado progresión con una pauta previa basada en el trastuzumab.
- El XL765 se es un inhibidor selectivo de la mTOR y las isoformas de la PI3K de clase I. Se está realizando un ensayo clínico de fase II para evaluar la seguridad y la eficacia clínica del XL14 o el XL765 en asociación con el letrozol en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos (RE)/receptores de progesterona positivos, sobreexpresión de HER2 y resistente al tratamiento con un inhibidor

no esteroideo de la aromatasa.

- El GDC-0941 es otro inhibidor oral potente y selectivo de la PI3K de clase I. Se demostró que tenía una eficacia significativa en estudios preclínicos en modelos del cáncer de mama, de ovario, de próstata y el carcinoma broncopulmonar. Se estudió en un ensayo clínico de fase I en tumores sólidos en 38 pacientes (de los cuales 10 tenían sarcoma) y se observó que tenía una buena tolerabilidad.
- El GSK2141795 es otro inhibidor oral de la AKT que actualmente se está investigando en un estudio abierto de dos etapas de fase I en linfomas y tumores sólidos.
- El ridaforolimús (que antes se conocía como deforolimus) es una nueva pequeña molécula inhibidora de mTOR. En un ensayo clínico multicéntrico de fase II de ridaforolimús realizado en pacientes con sarcoma avanzado progresivo, el ridaforolimús duplicó con creces la SSP en comparación con los datos históricos. Actualmente se está estudiando en el cáncer endometrial, de próstata, de mama y el CNMP.
- El AZD8055 es un inhibidor selectivo activo por vía oral de la cinasa mTOR. Actualmente está en ensayos clínicos de fase I/II en pacientes con tumores sólidos avanzados.
- La perifosina es un alquilfosfolípido sintético que inhibe o modifica distintas vías de transducción de la señal (AKT, MAPK y JNK [cinasa c-Jun N-terminal]). La perifosina se investigó en un estudio exploratorio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase II en que pacientes con cáncer colorrectal metastásico recibieron perifosina en asociación con capecitabina o un placebo. La perifosina en asociación con la capecitabina duplicó con creces la mediana de tiempo hasta la progresión en comparación con la capecitabina sola.

B. Tratamiento dirigido a la angiogenia

La angiogenia es un proceso biológico crucial para la aparición de los tumores. Los tumores han explotado este proceso fisiológico para crear el entorno que permite el crecimiento de neoplasias malignas primarias y metastásicas. El proceso de la angiogenia empieza con la liberación de VEGF por el tumor. El VEGF se une a los receptores de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, lo que lleva a su proliferación y migración hacia la fuente de la señal angiógena. Aunque el efecto antineoplásico del tratamiento antiangiógeno está mediado por el efecto sobre el entorno que favorece la proliferación de las células tumorales, el mecanismo inicial de los tratamientos actuales se basa en la actuación selectiva sobre dianas moleculares, que ya se ha descrito antes.

C. Tratamiento dirigido a la degradación de las proteínas

La degradación de las proteínas es uno de los mecanismos por medio de los cuales se regula la función celular. La vía de la ubiquitina-proteosoma desempeña una función muy importante en este sentido. El proteo/receptores soma es un complejo grande de proteínas que degrada otras proteínas ubiquitinadas. Ejerce su capacidad de degradación mediante la actividad catalítica coordinada de sus tres zonas de

proteólisis, lo que lleva a actividad quimiotríptica, tríptica y de tipo posglutamil-péptido hidrolasa. Numerosas proteínas fundamentales en las vías del ciclo celular, apoptóticas y angiógenas se regulan mediante la degradación, entre ellas las proteínas p53, p21 y p27 (reguladora del ciclo celular); el NF-κB (factor nuclear κB) (un factor de transcripción activado por los proteosomas), y la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), VCAM (molécula de adhesión vascular) y selectina E. Los fármacos dirigidos contra la maquinaria de degradación en la célula comprenden los siguientes:

- El bortezomib es un derivado del ácido dipeptidil borónico que inhibe el proteosoma 26S. El proteosoma 26S es el principal regulador de la degradación de las proteínas intracelulares. El bortezomib es el primer fármaco de su clase que se aprobó para uso clínico. Puede inhibir selectivamente la zona quimiotríptica del proteosoma. Esto lleva a la inhibición selectiva de la degradación de las proteínas implicadas en la regulación de la proliferación y la supervivencia celulares; en consecuencia, se induce apoptosis. Se ha observado que el bortezomib es especialmente eficaz en el mieloma. Un ensayo clínico de fase III que aleatorizó a pacientes con mieloma, en los que habían fracasado de uno a tres tratamientos previos, al recibir bortezomib frente a dexametasona en altas dosis puso de manifiesto que el bortezomib se traducía en un mejor resultado en relación con la frecuencia de respuesta, el tiempo hasta la progresión y la SG. El bortezomib se aprobó en 2005 para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple resistente al tratamiento que habían recibido como mínimo un tratamiento previo y, en 2008, como tratamiento inicial para los pacientes con mieloma múltiple basándose en los resultados de un ensayo clínico de fase III que demostró que el bortezomib junto con melfalán y la prednisona era más eficaz para prolongar el tiempo hasta la progresión en comparación con el tratamiento solamente con melfalán-prednisona. El bortezomib también está aprobado por la FDA para los pacientes con linfoma de células del manto en que ha fracasado como mínimo un tratamiento previo. Actualmente el bortezomib se está estudiando en los pacientes con linfoma de linfocitos T periféricos recidivante o resistente al tratamiento. Los efectos secundarios observados del bortezomib son astenia, hipertensión arterial, exantema y diarrea. Los efectos secundarios graves comprenden ICC, anemia, neutrocitopenia y trombocitopenia.
- El carfilzomib es un inhibidor del proteosoma de siguiente generación que posee una selectividad y una especificidad más altas. Se une selectivamente a las zonas activas de la treonina del extremo N dentro del proteosoma y actualmente se está estudiando en un ensayo clínico de fase IIb en pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento. Un ensayo clínico aleatorizado internacional de fase III también evaluará la eficacia del carfilzomib en asociación con la lena-lidomida y dexametasona frente a la lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante.

D. Tratamiento dirigido a la inmunomodulación

1. Inmunomoduladores específicos. La homeostasia inmunitaria es la función

que consiste en equilibrar las ramas efectora e inhibidora del sistema inmunitario. Este equilibrio evita la exageración de la respuesta inmunitaria efectora que puede llevar a la generación de reacciones in -munitarias perjudiciales contra tejidos sanos. La rama inhibidora del sistema inmunitario está compuesta de citocinas/ligandos (p. ej., inter-leucina [IL] 10; TGF-β), moléculas/receptores inhibidoras de linfocitos T (p. ej., CTLA-4 [antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico] y PD1 [muerte programada 1]) o células inmunitarias (p. ej., linfocitos T reguladores y células mieloides supresoras). Desafortunadamente, el efecto de la rama inhibidora del sistema inmunitario puede llevar a la incapacidad del sistema inmunitario para organizar una respuesta adecuada contra el cáncer. Recientemente se han realizado importantes avances científicos en la comprensión de estos mecanismos inhibidores y, por consiguiente, se han diseñado estrategias de actuación selectiva contra estos mecanismos inhibidores con la intención de potenciar la respuesta inmunitaria contra los tumores. Algunas de estas estrategias van dirigidas a interrumpir las señales inhibidoras de los receptores (p. ej., CTLA4 o PD1) y otras a neutralizar el efecto de las citocinas inhibidoras (p. ej., TGF-β). Por tanto, la mayoría de los inmunomoduladores específicos están diseñados para actuar selectivamente sobre moléculas inhibidoras del sistema inmunitario.

a. Inhibidores del CTLA-4. El CTLA4 es una molécula coinhibidora que se expresa en los linfocitos T. Es un homólogo de CD28 con mayor afinidad de unión a B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86). La unión del CTLA4 a los ligandos B7.1 o B7.2 en las células presentadoras de antígeno envía una señal inhibidora al linfocito T que lleva a la reducción de la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas, lo que crea un entorno inmunodepresor. Por tanto, el bloqueo del CTLA4 mediante anticuerpos anti-CTLA4 debería evitar la aparición de esta señal inhibidora y mantener y potenciar la respuesta inmunitaria contra los tumores. Actualmente hay dos anticuerpos anti-CTLA4 en ensayos clínicos.

- El ipilimumab (MDX-010) es el primer AcMo humanizado de tipo IgG1 anti-CTLA4. Se demostró que tenía eficacia clínica en múltiples ensayos clínicos de fase II realizados en pacientes con melanoma irresecable en estadio III o IV. El ipilimumab se investigó en pacientes con carcinoma renal metastásico en un estudio de fase II: 1 de 21 pacientes que recibieron la dosis baja y 5 de 40 pacientes que recibieron la dosis alta obtuvieron respuestas parciales. Los efectos adversos fueron principalmente efectos secundarios autoinmunitarios en la piel y el tubo gastrointestinal (en el 33% al 40% de los pacientes se describieron efectos adversos de grado III a IV relacionados con el sistema inmunitario). En la actualidad el ipilimumab también se está evaluando en el cáncer de próstata resistente a las hormonas.
- El tremelimumab es un anticuerpo humano de tipo IgG2 con alta afinidad por el CTLA-4. El tremelimumab se evaluó en un estudio de fase II en pacientes con melanoma metastásico recidivante en estadio

III o estadio IV y se observó que prolongaba la mediana de supervivencia en tres meses en comparación con el tratamiento habitual. De modo parecido al ipilimumab, los efectos secundarios autoinmunitarios descritos comprendieron dermatitis (20-40%), colitis (44%), uveítis (10%) y tiroiditis (3 %).

b. Inhibidores del PD1. El PD1 es un receptor perteneciente a la familia de los receptores B7 que interactúa con dos ligandos conocidos: PDL1 (B7-H1) y PDL2 (B7-DC). Es sabido que los tumores sobreexpresan PDL1. La interacción de PD1 con PDL1 o PDL2 se traduce en la reducción de las señales por el receptor de los linfocitos T y en la inducción de la apoptosis en los linfocitos T activados, lo que lleva a inmunodepresión. Por consiguiente, se están desarrollando anti-cuerpos anti-PD1 a fin de superar la inmunodepresión inducida por el tumor.

- El CT-011 es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de tipo IgG1/κ contra el receptor PD1 que bloquea la interacción de PDL1 con PD1. En un ensayo clínico de fase I, se observaron respuestas clínicas en 6 pacientes a los 12 meses del inicio del tratamiento con CT-011. Un paciente con linfoma folicular experimentó una remisión completa a los 10 meses de la administración de una dosis única. Actualmente el CT-011 se está evaluando en una serie de estudios clínicos de fase II en asociación con distintos fármacos, incluido el autotrasplante de blastos en el linfoma difuso de linfocitos B grandes, la pauta quimioterápica FOLFOX en el carcinoma colorrectal y rituximab en los pacientes con linfoma folicular recidivante. El CT-011 también se está evaluando en asociación con vacunas peptídicas.
- El MDX-1106 (ONO-4538) es un anticuerpo totalmente humanizado de tipo IgG4 anti-PD1. El MDX-1106 se evaluó en un ensayo clínico de fase I. Un paciente con carcinoma colorrectal experimentó una respuesta parcial de más de seis meses de duración. Se observó regresión tumoral en otros 4 pacientes: dos con melanoma, uno con CNMP y uno con carcinoma renal.

c. Anticuerpos anti-TGF-β. El TGF-β es una citocina inmunodepresora que está presente en la mayoría de los tumores. Inhibe la proliferación de los linfocitos T y su diferenciación en linfocitos T citotóxicos o T colaboradores. Además, se ha observado que el TGF-β puede inducir la generación de linfocitos T reguladores que inhiben la actividad antitumoral. Por consiguiente, se han desarrollado anticuerpos dirigidos contra TGF-β con fines terapéuticos para potenciar la respuesta inmunitaria contra el cáncer.

- El GC-1008 es un AcMo neutralizante del TGF-β. Se evaluó en un ensayo clínico de fase I en pacientes con melanoma maligno y carcinoma renal. En 5 de 22 pacientes la enfermedad se estabilizó.
- El AP-12009 es un fosforotioato específico para el TGF-β2. Se ha estudiado en fase I/II en gliomas y en astrocitomas anaplásicos y ha

puesto de manifiesto un aumento significativo de la supervivencia en comparación con el tratamiento habitual con temozolomida.

2. **Inmunomoduladores inespecíficos.** Los inmunomoduladores inespecíficos son una familia de fármacos derivados de la talidomida mediante modificaciones estructurales leves. Estas modificaciones llevan a un aumento de la eficacia del fármaco y a la mejora del patrón de efectos secundarios, entre ellos la neurotoxicidad y los efectos protrombóticos de la talidomida. El mecanismo de acción de este grupo de compuestos no está definido claramente. Se ha demostrado que estos fármacos activan muchas vías, entre ellas las de la caspasa-8, el proteosoma, el NF-κB y la antiangiogenia.
   - La lenalidomida es uno de los inmunomoduladores inespecíficos de nueva generación. En un ensayo clínico aleatorizado de fase III, cuando la lenalidomida se asoció a la dexametasona, se observó que era superior a la dexametasona sola en cuanto a la respuesta completa, la SSP y la SG en los pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento. Cuando la lenalidomida se asoció a la dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, el 91% de los pacientes obtuvo una respuesta objetiva, incluido un 11% con RC. La lenalidomida se aprobó para su uso en asociación con la dexametasona en los pacientes con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo y en los pacientes con síndrome mielodisplásico asociado a la deleción 5q que dependen de las transfusiones. Se observó que los efectos secundarios del fármaco eran tolerables y en comparación con la talidomida, la lenalidomida no puso de manifiesto somnolencia, estreñimiento ni neuropatía significativos. Los efectos secundarios habituales son edema y exantema. Los efectos secundarios graves comprenden fibrilación auricular, síndrome de Stevens-Johnson, neutrocitopenia, anemia y trombocitopenia.

III. TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA EL FENOTIPO

Como se ha explicado resumidamente antes, se trata de una estrategia terapéutica diseñada para actuar selectivamente sobre el fenotipo único de la célula cancerosa en que la destrucción de la célula depende más de la inducción directa de un efecto citotóxico que de la actuación sobre una vía específica, como se expone posteriormente. Los fármacos pertenecientes a esta categoría se clasificarán según el tipo de tratamiento y se subclasificarán según la molécula o la vía a la que van dirigidos, si es posible.

A. AcMo dirigidos contra receptores no asociados a proteínas

Son un grupo de anticuerpos diseñados para reconocer antígenos específicos que se expresan en la superficie de las células tumorales. Su propósito no es bloquear vías o receptores de proteínas específicos, sino más bien inducir un efecto citotóxico directo. Estos AcMo pueden utilizarse por separado (no conjugados) o como un sistema de administración de toxinas celulares, radionúclidos o quimioterapia (conjugados).

1. **Anticuerpos no conjugados**
   - El rituximab es un AcMo quimérico murino/humano de tipo IgG1/κ que

se genera contra el antígeno CD20. Este antígeno se expresa en la superficie de los linfocitos B y, por tanto, en la superficie del linfoma de linfocitos B. El rituximab está indicado en monoterapia para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (LNH) de linfocitos B recidivante o resistente al tratamiento y la leucemia linfocítica crónica (LLC) que expresa el marcador CD20. El rituximab se estudió en asociación con la pauta quimioterápica CHOP (*c*iclofosfamida, *h*idroxidaunorrubicina y *p*rednisona) en pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes y se tradujo en una mejor SSP y SG. Por tanto, el rituximab se aprobó para los pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes que expresa CD20 no tratado previamente en asociación con la quimioterapia CHOP o CVP (*c*iclofosfamida, *v*incristina y *p*rednisona) (v. cap. 22). El rituximab también se utiliza en asociación con la fludarabina y la ciclofosfamida en pacientes no tratados y tratados previamente con LLC que expresa CD20. El rituximab puede provocar hipertensión arterial, náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos y linfocitopenia. Los efectos secundarios graves que se han descrito son arritmia cardíaca, shock cardiógeno, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de lisis tumoral.

- El alemtuzumab es un AcMo quimérico humanizado murino/humano de tipo IgG1/κ dirigido contra la glucoproteína de la superficie celular CD52. Esta glucoproteína se expresa en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos, los linfocitos citolíticos naturales *(natural killer cells),* los monocitos y los macrófagos. El alemtuzumab está indicado para el tratamiento de los pacientes con LLC de linfocitos B en que ha fracasado la fludarabina basándose en la eficacia probada del fármaco, con una tasa de RC del 2% y de RP del 31% en esta población de pacientes. Actualmente el alemtuzumab se está estudiando en asociación con otros fármacos. Los efectos secundarios habituales son anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia, exantema y diarrea. Los efectos secundarios graves son arritmia cardíaca y miocardiopatía. Los pacientes tratados recientemente con este AcMo no deben recibir ninguna vacuna atenuada debido al efecto inmunodepresor del fármaco.
- El ofatumumab es un AcMo humanizado de tipo IgG1/κ que se une a la molécula CD20 en los linfocitos B, lo que lleva a la lisis de los linfocitos B. Está aprobado por la FDA para la LLC resistente al tratamiento. Un reciente estudio de fase II que comparó la eficacia del ofatumumab en pacientes que no respondieron a la fludarabina ni al alemtuzumab y puso de manifiesto unas mejores tasas de respuesta global en la LLC. El ofatumumab puede provocar exantema, neutrocitopenia, anemia, diarrea y septicemia.
- El epratuzumab es un AcMo humanizado que se une a la glucoproteína CD22. Esta glucoproteína se expresa en la superficie celular de los linfocitos T maduros en el LNH folicular. Cuando el epratuzumab se asoció al rituximab en pacientes con LNH de escasa malignidad

recidivante se obtuvo una tasa de respuesta del 54%.

2. Anticuerpos conjugados

a. Anticuerpos conjugados con toxinas celulares

- El gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo humanizado de tipo IgG4/κ dirigido contra el antígeno CD33 y conjugado con calicheamicina. La calicheamicina es un citotóxico aisla do a partir de la fermentación de la bacteria *Micromonospora echinospo ra* de la subespecie *calichensis*. El antígeno CD33 es una proteína de adhesión dependiente del ácido siálico que se expresa en la superficie de las células inmaduras de la estirpe mielomonocítica y en la superficie de los blastos leucémicos, pero no en la superficie de los hemocitoblastos pluripotentes normales. Cuando este anticuerpo de fusión se une a los receptores de CD33, se interioriza en la célula y la calicheamicina se escinde y se libera. La calicheamicina se une a los surcos menores del ADN, lo que lleva a roturas del ADN y a apoptosis. El gemtuzumab ozogamicina está indicado para el tratamiento de pacientes mayores de 60 años tras la primera recidiva de la leucemia mieloide que expresa CD33 y que no son aptos para la quimioterapia. Los ensayos clínicos han demostrado que cuando el gemtuzumab se administra en monoterapia puede llevar a una tasa de RC del 16% y de respuesta global del 30% con una mediana de tiempo hasta la remisión de 60 días. El gemtuzumab puede provocar fiebre, escalofríos debidos al frío y náuseas. Los efectos secundarios graves son mielosupresión, hemorragia, coagulación intravascular diseminada y hepatotoxicidad.

b. Radioinmunoconjugados

- El ibritumomab tiuxetán es un AcMo murino anti-CD20 conjugado con tiuxetán que se une mediante quelación al emisor beta puro itrio-90. El mecanismo de acción comprende la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la radioterapia dirigida a dianas celulares (radioinmunoterapia [RIT]). Está indicado para su uso en los pacientes con LNH folicular de linfocitos B que expresa CD20 y es resistente al tratamiento con rituximab. El ibritumomab tiuxetán también se utiliza en los pacientes con LNH de linfocitos B recidivante tras la quimioterapia en altas dosis y el autotrasplante de blastos con resultados prometedores. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con una afectación de la médula ósea del 25% o mayor en el linfoma, con radioterapia externa previa en el 25% o más de la médula ósea o con antecedentes de HAMA o HACA. Puesto que el fármaco no emite radiación gamma, no es necesaria la hospitalización del paciente. La neutrocitopenia y la trombocitopenia son frecuentes y están relacionadas con la dosis de radionúclido. En el límite superior de la dosis, el 25% de los pacientes presentará unas cifras mínimas (nadir) de neutrófilos inferiores a 500/µl. Las náuseas y los vómitos leves son frecuentes. La fiebre relacionada con la

infusión, los escalofríos, el mareo, la astenia, la cefalea, el dolor de espalda, la artralgia y la hipertensión arterial son efectos secundarios esporádicos.

- El yodo-131 (^{131}I)-tositumomab es un AcMo murino de tipo IgG2a anti-CD20 radiomarcado con ^{131}I, un emisor de radiación β y γ. El mecanismo de acción comprende la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la RIT dirigida contra dianas celulares. Está indicado como monoterapia en los pacientes con LNH resistente al tratamiento con rituximab que no responde a la quimioterapia, expresa CD20 y es de escasa malignidad o de escasa malignidad transformado. Además, se observó que la asociación del ^{131}I-tositumomab en altas dosis y el autotrasplante de blastos es eficaz para el LNH de linfocitos B recidivante. Antes de las dosis dosimétricas y terapéuticas, los pacientes reciben previamente paracetamol 650 mg y difenhidramina 50 mg. Se administra una solución saturada de yoduro potásico, 2 o 3 gotas por vía oral tres veces al día, 24 h antes de la administración de la dosis dosimétrica (medición de radiación) y durante 14 días después de la dosis terapéutica para evitar la captación del ^{131}I por la glándula tiroidea. El ^{131}I-tositumomab puede provocar hipertensión ar terial, escalofríos debidos al frío y diarrea. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con una afectación de la médula ósea del 25% en el linfoma, con radioterapia externa previa en el 25% de la médula ósea o con antecedentes de HAMA o HACA.

B. Inmunotoxinas

Son proteínas recombinantes que están conjugadas con toxinas celulares y están diseñadas para unirse a proteínas específicas en la superficie de las células tumorales, interiorizarse e inducir un efecto citotóxico directo mediante la liberación de toxinas conjugadas en el interior de la célula.

- La denileucina diftitox es una construcción recombinante que contiene un fragmento de la proteína IL-2 (Ala_1-Thr_{133}) unido a uno de los fragmentos A y B de la toxina diftérica (Met_1-Thr_{387}). Esta construcción está diseñada para unirse al componente CD25 del receptor de IL-2 (IL-2R) en la superficie de las células que expresan el receptor a las que va dirigida. El complejo se interioriza en el citoplasma y libera la toxina para ejercer su efecto perjudicial. Normalmente, el IL-2R de alta afinidad está presente en los linfocitos T y B activados y los macrófagos activados. El linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) expresa el IL-2R de alta afinidad y constituye una diana apropiada. Un reciente ensayo clínico aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LCLT comparó la denileucina diftitox con un placebo y puso de manifiesto una mediana de SSP de más de 2 años y una tasa de RC del 10% y de RP del 34% en los pacientes que recibieron la denileucina diftitox, un resultado significativamente mejor que con el placebo (mediana de SSP de 124 días y respuesta global del 15,9%). Por tanto, las indicaciones de este fármaco comprenden a los pacientes con LCLT que expresa CD25

persistente o recidivante. La denileucina diftitox puede provocar una elevación de las transaminasas hepáticas, fiebre, náuseas, edema, exantema y diarrea. También puede provocar síndrome de extravasación capilar grave.

C. Vacunas contra el cáncer

Esta modalidad de tratamiento es un tipo de inmunoterapia que está diseñada para estimular el sistema inmunitario del paciente frente a antígenos específicos expresados en las células tumorales con la intención de atacar y destruir específicamente las células tumorales con unos efectos secundarios mínimos. Las vacunas contra el cáncer son profilácticas o terapéuticas. Las vacunas profilácticas están diseñadas para evitar el agente causal del cáncer. Por consiguiente, generan una respuesta inmunitaria contra el agente infeccioso causante del cáncer. Actualmente existen cuatro vacunas de este tipo en el mercado: dos vacunas contra el virus del papiloma humano y dos vacunas contra el virus de la hepatitis B.

El segundo tipo de vacunas contra el cáncer son las vacunas terapéuticas, que pueden utilizarse para el tratamiento de la enfermedad avanzada o para evitar la evolución de la lesión premaligna o la recidiva. En este capítulo sólo se expondrán las vacunas terapéuticas que utilizarán los oncólogos. Las vacunas terapéuticas se administran para actuar selectivamente sobre antígenos específicos que ya se han identificado dentro del tumor o sobre múltiples antígenos no identificados. Las primeras suelen administrarse en forma de péptido, proteína, ADN o ARN que expresan el antígeno específico, y las segundas se administran en forma de lisados de células enteras no fraccionadas o células tumorales intactas con el objetivo de provocar la respuesta de los linfocitos T contra múltiples antígenos indefinidos expresados por el tumor. Estos antígenos se administran directamente o en pulsos en las células dendríticas (células presentadoras de antígeno). La FDA aprobó la primera vacuna terapéutica contra el cáncer en abril de 2010; está previsto que pronto se aprueben otras.

- Sipuleucel-T es una vacuna autóloga constituida por células dendríticas ($CD54^+$) de administración pulsada junto a un antígeno prostático selectivo: la fosfatasa ácida prostática. Este antígeno se expresa en el 95% de los tumores de próstata. Un estudio de fase III realizado en pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración (resistente a las hormonas) puso de manifiesto que el sipuleucel-T aumentaba la supervivencia a 3 años en un 40% en comparación con un placebo (32,1% frente a 23%). A partir de este estudio, la FDA ha aprobado el sipuleucel-T en los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a las hormonas, asintomático o mínimamente sintomático. Los efectos secundarios comprenden escalofríos, cansancio, fiebre y artralgias.
- M-Vax® es una vacuna compuesta de células tumorales autólogas conjugada con un hapteno extremadamente inmunógeno: el dinitrofenil. Los pacientes con melanoma que se vacunaron con la M-Vax® presentaron una tasa de supervivencia del 60% durante 5 años en comparación con una tasa de supervivencia del 20% en un grupo de referencia histórico y una tasa de supervivencia del 32% en los pacientes tratados con IFN-α en altas dosis.
- Onco Vax® es una vacuna de células tumorales autólogas. Cuando se

administró después de la cirugía, aumentó significativamente el inter-valo sin recidiva y la supervivencia sin recidiva en comparación con la cirugía sola en los pacientes con melanoma.

- TroVax® es una vacuna del virus de Ankara modificado que libera el antígeno tumoral 5T4, una glucoproteína de membrana no segregada que se expresa en los carcinomas renales de células claras y papilar. En un ensayo clínico de fase II, el tratamiento de 25 pacientes con cáncer renal (21 de células claras y 4 papilar) con la asociación de IL-2 en altas dosis y TroVax® se tradujo en la estabilización de la enfermedad en el 52% de los pacientes, con una SSP de 5 meses. La tasa de supervivencia fue del 80% a los 24 meses, en comparación con la cifra histórica del 50% para el tratamiento con IL-2.

Lecturas recomendadas

Brachmann S, Fritsch C, Maira SM, García-Echecerría C. PI3K and mTOR inhibitors: a new generation of targeted anticancer agents. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:194–198.

Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD006017.

Dowling RJ, Pollak M, Sonenberg N. Current status and challenges associated with targeting mTOR for cancer therapy. *BioDrugs.* 2009;23:77–91.

Durrant LG, Pudney V, Spendlove I, Metheringham RL. Vaccines as early therapeutic interventions for cancer therapy: neutralising the immunosuppressive tumour environment and increasing T cell avidity may lead to improved responses. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:735–748.

Gajewski TF, Meng Y, Harlin H. Immune suppression in the tumor microenvironment. *J Immunother.* 2006;29:233–240.

Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:421–439.

Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:713–721.

Jones KL, Buzdar AU. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol.* 2009;10:1179–1187.

Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:627–644.

Sarnaik AA, Weber JS. Recent advances using anti-CTLA-4 for the treatment of melanoma. *Cancer J.* 2009;15:169–173.

Scagliotti G, Govindan R. Targeting angiogenesis with multitargeted tyrosine kinase inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2010;15(5): 436–446.

Shepherd C, Puzanov I, Sosman JA. B-RAF inhibitors: an evolving role in the therapy of malignant melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2010;12:146–152.

Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther.* 2010;32:437–453.
Waldmann TA Effective cancer therapy through immunomodulation. *Annu Rev Med.* 2006;57:65–81.
Winder T, Lenz HJ. Vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling pathways as therapeutic targets for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2163–2176.

Evaluación sistemática del enfermo de cáncer y consecuencias del tratamiento

Roland T. Skeel

I. DETERMINACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

A. El diagnóstico anatomopatológico es fundamental

Aunque puede parecer evidente que el diagnóstico de cáncer debe estar firmemente establecido antes de administrar quimioterapia o cualquier otro tratamiento, la naturaleza fundamental de un diagnóstico exacto justifica recordarlo. Por lo general, tiene que haber indicios citológicos o histológicos de células neoplásicas, además de un cuadro clínico que indique el diagnóstico del cáncer que se está considerando. Rara vez es aceptable iniciar el tratamiento basándose sólo en la exploración clínica, los datos radiológicos y los datos analíticos no obtenidos de tejidos, como los que proporcionan los marcadores tumorales. Habitualmente los pacientes acuden al médico con un síntoma como tos, hemorragia, dolor o un bulto; a través de una secuencia lógica de evaluación, se revela la presencia del cáncer en una muestra citológica o histológica. Con menor frecuencia, las lesiones se descubren fortuitamente durante una exploración habitual, la evaluación de un trastorno no relacionado o las pruebas de detección sistemáticas del cáncer. En algunos tipos de cáncer, los anatomopatólogos pueden determinar el diagnóstico a partir de pequeñas cantidades de material obtenido de biopsias con aguja, aspiraciones o raspado de tejidos. Otros tipos de cáncer requieren la obtención de muestras de tejido más grandes para realizar una tinción especial, un estudio inmunohistológico, una citometría de flujo, un examen con el microscopio electrónico o estudios más complejos, como el análisis de deleciones, amplificaciones u otras mutaciones genéticas.

Con frecuencia, es útil consultar con el anatomopatólogo antes de obtener una muestra para definir el tipo y el tamaño adecuados que requiere una muestra para determinar el diagnóstico completo. Cuando el anatomopatólogo realiza un diagnóstico histológico del cáncer, el clínico tiene que revisar el material con el anatomopatólogo. Esto es una buena práctica médica. Además, así el clínico podrá decirle al paciente que ha visto el cáncer y evitar la administración de quimioterapia sin un diagnóstico anatomopatológico firme. Es más, con frecuencia el anatomopatólogo proporciona una mejor interconsulta (no sólo un diagnóstico histológico) cuando el clínico muestra un interés personal.

B. El diagnóstico anatomopatológico y clínico deben concordar

Una vez que se ha establecido el diagnóstico histológico, el clínico debe estar seguro de que el diagnóstico anatomopatológico concuerda con los signos y

síntomas clínicos. Si no concuerdan, hay que realizar una búsqueda para obtener información adicional, clínica o anatomopatológica, que permita al clínico realizar un diagnóstico unificado. Un diagnóstico anatomopatológico, al igual que un diagnóstico clínico, es una opinión con un grado variable de certeza. La primera parte del diagnóstico anatomopatológico (y normalmente la más fácil) es una opinión sobre si el tejido examinado es neoplásico o no. Puesto que rara vez la mayoría de los anatomopatólogos dan un diagnóstico de cáncer a menos que el grado de certeza sea elevado, un diagnóstico positivo de cáncer suele ser fiable. El clínico tiene que ser más prudente si el diagnóstico que le presenta el anatomopatólogo pone de manifiesto que el tejido es «muy indicativo» o «indicativo de diagnóstico» de cáncer. No obstante, la ausencia de un diagnóstico definitivo de cáncer en una muestra no significa que no haya cáncer; significa sólo que el cáncer no pudo diagnosticarse con el tejido obtenido y que las circunstancias clínicas tienen que determinar si es necesario tomar una muestra adicional de tejido. La segunda parte del diagnóstico anatomopatológico consiste en una opinión sobre el tipo de cáncer y el tejido de origen. Esta determinación no es necesaria en todas las circunstancias, pero suele resultar útil para escoger el tratamiento más apropiado y determinar el pronóstico.

C. Tratamiento sin un diagnóstico anatomopatológico

En circunstancias excepcionales, el tratamiento se inicia antes de determinar el diagnóstico anatomopatológico. No obstante, estas circunstancias son excepciones y afectan a menos del 1 % de los pacientes con cáncer. El tratamiento se inicia sin un diagnóstico anatomopatológico sólo cuando se cumplen las siguientes condiciones:

1. Los signos y síntomas clínicos son muy indicativos de diagnóstico de cáncer y la probabilidad de un diagnóstico benigno es remota.
2. No administrar tratamiento inmediatamente o no llevar a cabo las intervenciones necesarias para determinar el diagnóstico aumentaría considerablemente la morbilidad o el riesgo de mortalidad del paciente.

Dos ejemplos de dichas circunstancias son: *1)* un tumor mesencefálico primario y *2)* un síndrome de la vena cava superior provocado por un tumor del mediastino grande sin ganglios supraclaviculares accesibles y sin enfermedad endobronquial según la broncoscopia en un paciente en el que el riesgo de hemorragia que acarrearía una biopsia por mediastinoscopia se considera mayor que el riesgo de la administración de radioterapia para una enfermedad de naturaleza incierta.

II. ESTADIFICACIÓN

Una vez que el diagnóstico de cáncer se ha establecido con firmeza, es importante determinar la extensión anatómica o el estadio de la enfermedad. Los pasos que hay que seguir para realizar la estadificación varían considerable-mente entre los tumores debido a su diferente evolución natural.

A. Criterios del sistema de estadificación

Para la mayoría de los tumores se ha establecido un sistema de estadificación que se basa en los siguientes factores:

1. Evolución natural y modo de diseminación del cáncer.
2. Importancia pronóstica de los criterios de estadificación utilizados.

3. Utilidad de los criterios utilizados para tomar las decisiones sobre el tratamiento.

B. Estadificación y decisiones terapéuticas

Antes, la cirugía y la radioterapia se utilizaban para tratar a los pacientes con cáncer en los estadios iniciales de la enfermedad y la quimioterapia se reservaba para cuando la cirugía y la radioterapia ya no eran eficaces o cuando la enfermedad se encontraba en un estadio avanzado en el momento de la presentación. En dichas circunstancias, la quimioterapia era sólo paliativa (excepto en el caso del coriocarcinoma gestacional) y en ausencia de tumores sumamente sensibles o fármacos sorprendentemente potentes, la probabilidad de prolongar la supervivencia era baja. A medida que han ido ampliándose los conocimientos sobre los determinantes genéticos de la proliferación del cáncer, la cinética de las células tumorales y la aparición de resistencia, la utilidad de la intervención precoz con quimioterapia se ha trasladado de los modelos animales a los tumores humanos. Para planificar esta intervención y determinar su eficacia, cada vez es más importante realizar una estadificación cuidadosa. Sólo cuando se ha demostrado la extensión exacta de la enfermedad puede concebirse el plan más racional de tratamiento para cada paciente, ya sea cirugía, radioterapia, quimioterapia o tratamiento dirigido contra dianas moleculares solo o en asociación.

Aunque no se utiliza un sistema de estadificación único para todos los tipos de cáncer, el sistema diseñado por el American Joint Committee on Cancer y el TNM Committee of the International Union Against Cancer es el que se utiliza de manera más generalizada para la estadificación de los tumores sólidos. Se basa en la situación del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M). En algunos tipos de cáncer también se tiene en cuenta el grado del tumor (G). El estadio del tumor se basa en un compendio de todas las posibles categorías TNM y G para crear grupos de estadios, normalmente los estadios 0, I, II, III y IV, que son relativamente homogéneos en cuanto al pronóstico. Cuando es pertinente para los tumores específicos cuya quimioterapia se explica en la sección I de este manual, se expone el sistema o sistemas de estadificación utilizados con mayor frecuencia.

III. ESTADO GENERAL

El estado general se refiere al nivel de actividad que puede mantener un paciente. Es una medida independiente de la extensión anatómica o de las características histológicas del cáncer y del grado en que el cáncer o las enfermedades concurrentes han afectado al paciente, y es un indicador pronóstico de la probabilidad de que el paciente responda al tratamiento.

A. Tipos de escalas para valorar el estado general

Hay dos escalas del estado general que se utilizan mucho:

- La escala de Karnofsky *(Karnofsky Performance Status Scale)* (tabla 3-1) contempla 10 niveles de actividad. Tiene la ventaja de que permite clasificar al paciente en un intervalo amplio de categorías, pero los inconvenientes de que es difícil de recordar y quizá que algunas de dichas categorías carecen de utilidad clínica.

TABLA 3-1

Escala de Karnofsky

Capacidad funcional	Nivel de actividad
Puede llevar a cabo una actividad normal; no necesita cuidados especiales	100 %: Normal; sin síntomas; sin indicios de enfermedad 90 %: Puede llevar a cabo una actividad normal; signos o síntomas leves de enfermedad 80 %: Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
No puede trabajar; puede vivir en su casa; puede satisfacer la mayoría de sus necesidades personales; necesita ayuda de importancia variable	70 %: Puede cuidar de sí mismo; no puede llevar a cabo una actividad normal o realizar un trabajo activo 60 %: Necesita ayuda esporádica pero puede satisfacer la mayoría de sus necesidades 50 %: Necesita ayuda considerable y atención médica frecuente
No puede cuidar de sí mismo; necesita el equivalente de atención institucional u hospitalaria	40 %: Discapacitado; necesita atención médica y ayuda especiales 30 %: Gravemente discapacitado; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente 20 %: Muy grave; es necesaria la hospitalización; es necesario tratamiento complementario 10 %: Moribundo; rápida progresión de la enfermedad con carácter irreversible 0 %: Muerto

TABLA 3-2

Escala ECOG/OMS/Zubrod

Grado	Nivel de actividad
0	Plenamente activo; puede seguir realizando todas las actividades que realizaba antes de la enfermedad sin limitaciones (Karnofsky 90-100 %)
1	Limitado en cuanto a la actividad física agotadora, pero puede caminar y realizar un trabajo de carácter ligero o sedentario como tareas de la casa ligeras o un trabajo de oficina ligero (Karnofsky 70-80 %)
2	Puede caminar y llevar a cabo todos los cuidados personales, pero no puede realizar ninguna actividad laboral; está en pie > 50 % de las horas de vigilia (Karnofsky 50-60 %)
3	Puede llevar a cabo sólo algunos cuidados personales; encamado o confinado en una silla > 50 % de las horas de vigilia (Karnofsky 30-40 %)
4	Totalmente discapacitado; no puede realizar ningún cuidado personal; totalmente encamado o confinado a una silla (Karnofsky 10-20 %)

- La escala ECOG/OMS/Zubrod (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/Organización Mundial de la Salud [OMS]/Zubrod Performan ce Status Scale) (tabla 3-2) tiene como ventajas que es fácil de recordar y que sus categorías podrían tener mayor utilidad clínica.

Según los criterios de cada escala, los pacientes totalmente activos o con síntomas leves responden con más frecuencia al tratamiento y sobreviven más tiempo que los pacientes menos activos o con síntomas graves. Por tanto, es vital especificar claramente el estado general de los pacientes en los ensayos clínicos para determinar la equiparabilidad y la eficacia de los tratamiento empleados.

B. Utilidad del estado general para elegir el tratamiento

En la individualización del tratamiento, con frecuencia el estado general es un criterio útil para ayudar al clínico a decidir si el paciente se beneficiará o empeorará con el tratamiento. Por ejemplo, a menos que exista un motivo para prever que un cáncer va a responder de manera espectacular a la quimioterapia, puede no administrarse tratamiento en los pacientes con una puntuación de 3 o 4 en la ECOG Performance Status Scale, porque las respuestas al tratamiento son poco frecuentes y es probable que sus efectos tóxicos sean importantes.

C. Calidad de vida

Una medida relacionada, pero parcialmente independiente del estado general, puede determinarse a partir de las percepciones de los propios pacientes acerca de su calidad de vida (CDV). Se ha demostrado que las evaluaciones de la CDV son factores pronósticos independientes de la respuesta tumoral y la supervivencia en algunos tipos de cáncer, y son aspectos importantes de la evaluación global de la respuesta al tratamiento. En algunos tipos de cáncer, la mejora de las medidas de la CDV en las fases iniciales del tratamiento es el factor pronóstico más fiable del tiempo de supervivencia.

IV. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento puede determinarse mediante la supervivencia (con o sin enfermedad), el cambio objetivo del tamaño del tumor o del producto del tumor (p. ej., inmunoglobulina en el mieloma) y el cambio subjetivo.

A. Supervivencia

Un objetivo del tratamiento del cáncer es permitir a los pacientes vivir durante el mismo tiempo y con la misma CDV que si no tuvieran el cáncer. Si se alcanza este objetivo, puede decirse que el paciente está curado (aunque biológicamente el cáncer todavía puede estar presente). Desde un punto de vista práctico, no esperamos a ver si estos pacientes tienen un perío do de vida normal antes de decir que un tratamiento determinado es capaz de conseguir la curación, sino que realizamos el seguimiento de una cohorte de pacientes para ver si su supervivencia durante un período determinado es distinta de la que se observa en una cohorte comparable de personas sin cáncer. Para valorar la respuesta al *tratamiento adyuvante* (tratamiento adicional que se administra tras la cirugía o la radioterapia para tratar una posible enfermedad micrometastásica no medible), hay que utilizar el análisis de la supervivencia (antes que la respuesta tumoral) como medida objetiva definitiva del efecto antineoplásico. Con el *tratamiento neoadyuvante* (quimioterapia o tratamiento biológico que se administra como tratamiento inicial

antes de la cirugía o la radioterapia), la respuesta tumoral y la resecabilidad también son determinantes parciales de la eficacia.

B. Definiciones

La *tasa de supervivencia global* se utiliza para describir el porcentaje de personas de una cohorte que están vivas durante un período especificado después del diagnóstico o el inicio de un tratamiento determinado. La *mediana de supervivencia* es el tiempo transcurrido tras el diagnóstico o el tratamiento durante el cual la mitad de los pacientes con una enfermedad determinada sigue con vida. La *supervivencia sin enfermedad,* el tiempo transcurrido tras el tratamiento de una enfermedad específica durante el que un paciente sobrevive sin indicios de la enfermedad, con frecuencia es un comparador útil en los estudios clínicos del tratamiento adyuvante, ya que la reaparición de la enfermedad representa con mucha frecuencia la pérdida de la curabilidad. La *supervivencia sin progresión* (SSP) es el tiempo durante el tratamiento y después del tratamiento durante el cual un paciente vive con una enfermedad que no empeora. Se utiliza fundamentalmente en los estudios de la enfermedad mestastásica o irresecable.

C. Otras consideraciones

Por supuesto, es posible que un paciente se cure del cáncer tratado pero que muera prematuramente debido a las complicaciones asociadas al tratamiento, incluido un segundo cáncer primario. Incluso con complicaciones (a menos que sean agudas como una hemorragia o una infección), es probable que la supervivencia de los pacientes que se han curado de un cáncer sea mayor que si no hubieran recibido tratamiento, aunque menor que si no hubieran tenido el cáncer.

Si la curación no es posible, el objetivo más modesto es permitir a los pacientes vivir durante más tiempo de lo que vivirían si no se administrara el tratamiento que se está considerando. Es importante que los médicos sepan si un tratamiento determinado prolongará la vida y qué probabilidad existe de que así sea. Este tipo de información ayuda a los médicos a decidir si van a recomendar o no un tratamiento y al paciente a decidir si va a proceder o no con el programa de tratamiento recomendado.

Es importante preguntar al paciente cuáles son sus objetivos respecto al tratamiento y mantener una conversación sincera sobre si esos objetivos son realistas o no. Esto puede evitar sorpresas y enfados innecesarios más adelante, que pueden aparecer cuando el paciente se ha fijado un objetivo que no es realista y el médico no ha comentado lo que es razonable esperar como consecuencia del tratamiento.

D. Respuesta objetiva

Aunque la supervivencia es importante para cada paciente, se determina no sólo por el primer tratamiento que se administra, sino también por los determinantes biológicos del cáncer específico y el tratamiento posterior del paciente; por tanto, la supervivencia no proporciona una medida inicial de la eficacia de un tratamiento determinado. Por otro lado, la regresión tumoral, cuando es cuantificable, con frecuencia tiene lugar en las fases iniciales del tratamiento eficaz y, por tanto, es un determinante del beneficio del tratamiento que puede utilizarse de inmediato. La regresión tumoral puede determinarse por la reducción del tamaño del tumor o de

los productos del tumor.

1. **Tamaño del tumor.** Cuando se mide el tamaño del tumor, normalmente las respuestas se clasifican según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) publicados por primera vez en 2000 y revisados en 2008 (RECIST 1.1), que fueron descritos por Eisenhauer y cols. en el European Journal of Cancer en 2009 y están disponibles en Internet en http://www.eortc.be/recist/documents/RECISTGuidelines.pdf.
   a. Las **lesiones basales** se caracterizan como «medibles» o «no medibles». Para ser medibles, las lesiones que no afectan a los ganglios linfáticos deben medir 20 mm o más en su mayor diámetro y deben poder medirse con un calibrador mediante técnicas convencionales, o bien deben medir 10 mm o más en su mayor diámetro según la tomografía computarizada (TC). En la TC, los ganglios linfáticos deben medir ≥ 15 mm para las lesiones de referencia o de 10 mm a 15 mm en el eje corto para las lesiones que no son de referencia. Las lesiones más pequeñas y las que no pueden medirse se denominan no medibles. Para evaluar la respuesta, todas las lesiones medibles hasta un máximo de dos por órgano y cinco en total se denominan lesiones «de referencia» y se miden en la situación inicial. A excepción de los ganglios linfáticos, sólo se mide el mayor diámetro de cada lesión. La suma de los mayores diámetros de todas las lesiones de referencia se denomina «suma inicial de los mayores diámetros».

      Hay una serie de lesiones en el cáncer que no pueden medirse. Éstas comprenden las metástasis óseas blásticas y escleróticas, los derrames, la linfangitis pulmonar o cutánea y las lesiones que contienen centros necróticos o quísticos. Las lesiones óseas sólo pueden medirse si tienen un componente de partes blandas identificable, que constituye la lesión medible.

   b. Las **categorías de respuesta** se basan en la medición de las lesiones de referencia.
      (1) La **respuesta completa** (RC) es la desaparición de todas las lesiones de referencia. Si en las lesiones de referencia se incluyen ganglios linfáticos, cada ganglio debe alcanzar un eje corto < 10 mm.
      (2) La **respuesta parcial** (RP) es una reducción de como mínimo el 30 % de la suma de los mayores diámetros de las lesiones de referencia, utilizando como referencia la suma inicial de los mayores diámetros.
      (3) La **enfermedad estable** (EE) es la situación en la que no ha habido una reducción suficiente para considerarla una respuesta parcial ni un aumento suficiente para considerarla una enfermedad progresiva.
      (4) La **enfermedad progresiva** (EP) es un aumento del 20 % o más en la suma de los mayores diámetros de las lesiones de referencia, tomando como referencia el resultado más bajo obtenido en la suma inicial de los mayores diámetros desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. La suma también debe poner de manifiesto un aumento absoluto de como mínimo 5 mm. Aunque la

tomografía por emisión de positrones (TEP) con fluorodesoxiglucosa (FDG) no puede utilizarse para determinar la enfermedad medible, si la TEP-FDG inicial da negativo y una TEP-FDG posterior da positivo, esto es un indicio de EP, basándose en la aparición de una nueva lesión.

(5) La **respuesta no evaluable** es una categoría que se utiliza cuando tiene lugar una muerte prematura debido al tumor o la toxicidad, no se repitieron las evaluaciones tumorales, etc.

c. El **tiempo hasta la progresión** según los criterios de respuesta es un indicador adicional que se utiliza con frecuencia, de modo parecido a la SSP. Tiene en cuenta el hecho de que desde la perspectiva del paciente la RC, la RP y la EE pueden ser distinciones carentes de sentido mientras el tumor no provoque síntomas o deterioro de la función. También tiene en cuenta que algunos fármacos llevan a la estabilidad de la enfermedad durante un período considerable, pese a no generar una reducción medible de la enfermedad. Esto ocurre especialmente en el caso de los biofármacos dirigidos, en los que se ha demostrado que el tiempo hasta la progresión en algunos tumores es considerablemente mayor, pese a la ausencia de una reducción medible del tamaño del tumor.

El tiempo hasta la progresión también puede utilizarse como un indicador de la situación de la enfermedad cuando no había enfermedad medible al principio del tratamiento o cuando las mo dalidades de tratamiento no eran comparables. Por ejemplo, si quisiéramos comparar los resultados de la cirugía sola con los de la quimioterapia sola, el tiempo hasta la progresión desde el inicio del tratamiento permitiría una comparación válida de la eficacia de los tra tamientos, mientras que los criterios tradicionales de respuesta tumoral no lo permitirían. Por tanto, el tiempo hasta la progresión sitúa a cada uno de los fármacos o modalidades de tratamiento en base de igualdad.

d. Curvas de supervivencia. Si se comparan las curvas de supervivencia de poblaciones de pacientes con diferentes categorías de respuesta, se observará que los pacientes con una RC suelen vivir más tiempo que los que tienen una respuesta menor. Si se da un número considerable de RC con una pauta de tratamiento, es probable que la tasa de supervivencia de los pacientes tratados con esa pauta sea significativamente mayor que la de los no tratados. Cuando el número de pacientes que consigue una respuesta completa en una población alcanza aproximadamente el 50 %, empieza a vislumbrarse la posibilidad de curación para un pequeño número de pacientes. Es probable que a medida que aumentan los porcentajes de pacientes que consiguen una respuesta completa, aumente en consecuencia la frecuencia de curaciones.

Aunque los pacientes que presentan una respuesta parcial al tratamiento suelen sobrevivir más tiempo que los que presentan EE o progresión, con frecuencia no es fácil demostrar que la supervivencia global de la población tratada es mejor que la de un grupo comparable no

tratado. En parte, esta dificultad puede deberse a la ley de los pequeños números. Si sólo del 15 % al 20 % de una población responde al tratamiento, la mediana de supervivencia puede no variar en absoluto, y el número de pacientes puede no ser lo suficientemente elevado como para poner de manifiesto una diferencia significativa en la duración de la supervivencia del 5 % al 10 % de los pacientes que sobreviven más tiempo (la «cola» de las curvas) de las poblaciones tratada y no tratada. También es posible que los pacientes que obtienen una RP al tratamiento sean los que padecen una enfermedad menos agresiva al comienzo del tratamiento y por tanto sobrevivirán más tiempo que los que no responden, independientemente del tratamiento. A pesar de estas salvedades, la mayoría de los clínicos y los pacientes aceptan incluso una RP como un indicio de esperanza de una mayor supervivencia y una mejor CDV.

2. **Productos tumorales.** En muchas neoplasias malignas, es difícil o imposible observar cambios subjetivos en el tamaño del tumor. Para algunas de estas neoplasias, puede que los productos tumorales (hormonas, antígenos, anticuerpos) sean medibles y que proporcionen una buena manera objetiva de determinar la respuesta tumoral. Dos ejemplos de este tipo de marcadores que reflejan fielmente la masa de células tumorales son las inmunoglobulinas anómalas (proteínas M) que se producen en el mieloma múltiple y la gonadotropina coriónica humana que se produce en el coriocarcinoma y el cáncer testicular. Otros marcadores, como el antígeno prostático específico o el antígeno carcinoembrionario, no son tan fiables, pero aun así son medidas útiles de respuesta del tumor al tratamiento. En algunas neoplasias malignas, la reducción del número de células tumorales circulantes también es un indicador de respuesta al tratamiento.
3. **Enfermedad evaluable.** Pueden aparecer otros cambios objetivos, pero no son fáciles de cuantificar. Estos cambios pueden denominarse *evaluables.* Por ejemplo, las alteraciones neurológicas como consecuencia de tumores cerebrales primarios no pueden medirse con un calibrador, pero pueden evaluarse mediante pruebas neurológicas. Puede crearse un sistema arbitrario para clasificar el nivel de gravedad del deterioro neurológico que permita realizar una evaluación indirecta de la respuesta tumoral. La enfermedad evaluable no es una categoría contemplada en los criterios RECIST.
4. Los **cambios en el estado general** también pueden utilizarse como una medida del cambio objetivo, aunque en algunos sentidos, el estado general es tan representativo de los aspectos subjetivos como del estado objetivo de la enfermedad.

E. Cambios subjetivos y consideraciones sobre la CDV

Un cambio subjetivo es aquel que percibe el paciente, pero no necesariamente el médico u otras personas del entorno del paciente. Con frecuencia, la mejora subjetiva y una CDV aceptable tienen mucha más importancia para el paciente que la mejora objetiva: si el volumen del cáncer se reduce, pero el paciente se siente peor que antes del tratamiento, es probable que piense que el tratamiento no

mereció la pena. No obstante, no puede considerarse un cambio subjetivo de manera aislada, porque puede que sea necesario un empeoramiento temporal del bienestar percibido para conseguir una mejora posterior prolongada.

El tratamiento mixto en el que se utiliza quimioterapia para tratar las micrometástasis tras la extirpación quirúrgica del tumor macroscópico ilustra especialmente bien este aspecto. En dicha situación, es probable que el paciente se sienta perfectamente bien tras la intervención quirúrgica principal, pero los efectos secundarios de la quimioterapia aumentan los síntomas y hacen que el paciente se sienta subjetivamente peor durante el período de tratamiento. No obstante, hay que animar al paciente a seguir con él, porque si el tratamiento quimioterápico de las micrometástasis es satisfactorio, el paciente se curará y cabe esperar que tenga una esperanza de vida normal o casi normal en lugar de morir a causa de la enfermedad recurrente. La mayoría de los pacientes está de acuerdo en que un empeoramiento subjetivo temporal no sólo es tolerable, sino que bien vale la pena si la curación del cáncer es una posibilidad clara. Esta valoración depende de la gravedad y la duración de los síntomas, el deterioro funcional y la percepción de la enfermedad durante la fase aguda del tratamiento, el beneficio previsto (mayor probabilidad de supervivencia) como resultado del tratamiento y las posibles consecuencias adversas a largo plazo del tratamiento.

En comparación, cuando se administra quimioterapia con fines paliativos, los pacientes (y con menor frecuencia los médicos) pueden no estar dispuestos a tolerar unos efectos secundarios importantes o un empeoramiento subjetivo como consecuencia del tratamiento. Afortunadamente, con frecuencia el cambio subjetivo acompaña a una mejora objetiva, de modo que los pacientes que experimentan una mejora medible del cáncer también se sienten mejor. El grado de empeoramiento subjetivo que cada paciente está dispuesto a tolerar varía, y el paciente y el médico deben comentar y valorar conjuntamente si merece la pena o no seguir con el programa de tratamiento quimioterápico. En este tipo de conversaciones hay que presentar con claridad los datos científicos, incluyendo datos objetivos sobre la supervivencia y la respuesta tumoral, además de cualquier información sobre la CDV que se haya documentado para el tratamiento propuesto. Es más, hay que considerar con delicadeza los objetivos y los deseos manifestados por el paciente y su familia, así como su situación social, económica, psicológica y espiritual.

Es importante hacer una advertencia respecto a las conversaciones sobre la respuesta y la supervivencia. Los pacientes entienden mejor la noción de tasas de respuesta que de probabilidades de supervivencia. Por ejemplo, una probabilidad del 50 % de que el volumen del cáncer se reduzca les ayuda a comprender los objetivos y las expectativas del tratamiento y no lleva a angustia excesiva con el paso del tiempo. Por otro lado, comprender y afrontar los cálculos de la mediana de supervivencia o la supervivencia prevista es más problemático desde el punto de vista intelectual e incluso más difícil desde el punto de vista emocional. Por tanto, normalmente lo mejor es proporcionar al paciente un intervalo de supervivencia prevista antes que una única cifra. Por ejemplo, el médico puede decir: «algunos pacientes pueden experimentar una progresión de la enfermedad y morir a los 6

meses, pero otros pueden sentirse bastante bien y seguir funcionando adecuadamente durante 2 años o más». Esto ayuda al paciente y a su familia a no centrarse en una única cifra («me dijeron que sólo me quedan 13 meses de vida») y a evitar parte de la sensación de muerte inminente.

V. TOXICIDAD

A. Factores que afectan a la toxicidad

Una de las características que distinguen a los antineoplásicos de la mayoría de los fármacos restantes es la frecuencia y la gravedad de los efectos secundarios previstos con las dosis terapéuticas habituales. Debido a la gravedad de los efectos secundarios, es de vital importancia vigilar al paciente cuidadosamente por si aparecen reacciones adversas para modificar el tratamiento antes de que la reacción adversa ponga en peligro la vida del paciente. La mayoría de los efectos secundarios varían en función de los siguientes factores:

1. El fármaco específico.
2. La dosis.
3. La pauta de administración, incluidas la velocidad de infusión y la frecuencia de la dosis.
4. La vía de administración.
5. Factores predisponentes relacionados con el paciente, incluidas las variantes genéticas*, que pueden ser conocidos y predictivos de toxicidad o desconocidos y traducirse en efectos tóxicos imprevistos.

*Un ejemplo es la homocigosidad para el alelo UGT1A1*28, una variación del gen de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa y su enzima correspondiente (UGT1A1), que es la causante de la glucuronidación de la bilirrubina e interviene en la desactivación del Sn-38, un metabolito activo tóxico del irinotecán.

B. Ensayos clínicos de nuevos fármacos para determinar su toxicidad

Antes de introducir cualquier fármaco en la clínica para su uso generalizado, el fármaco debe evaluarse en ensayos clínicos cuidadosamente controlados. La primera serie de ensayos clínicos se denominan ensayos clínicos de fase I. Estos ensayos se realizan con el objetivo explícito de determinar la toxicidad del fármaco en humanos y de fijar la dosis máxima tolerada; aunque en el caso de los antineoplásicos, sólo se realizan en pacientes que podrían beneficiarse del fármaco. Este tipo de ensayos clínicos sólo se llevan a cabo después de haber realizado pruebas exhaustivas en animales. Los estudios en animales pronostican buena parte de la toxicidad en humanos, pero debido a las importantes diferencias entre especies, las dosis iniciales que se emplean en los estudios en humanos son más bajas que las dosis con las que se detecta toxicidad por primera vez en animales. Los ensayos clínicos de fase I se realizan con varias pautas y la dosis se va incrementando en grupos sucesivos de pacientes en cuanto se ha demostrado la toxicidad de la dosis previa.

Al finalizar los ensayos clínicos de fase I, normalmente se dispone de una gran cantidad de información sobre el espectro y la gravedad prevista de los efectos inmediatos del fármaco (toxicidad). No obstante, puesto que los pacientes que participan en los ensayos clínicos de fase I con frecuencia no viven lo suficiente para someterse a muchos meses de tratamiento, quizá no se descubrirán los efectos crónicos o acumulados. Puede que estos efectos secundarios se descubran sólo

cuando el fármaco se haya utilizado de forma generalizada en ensayos clínicos de fase II (para deter-minar el espectro de eficacia del fármaco), en ensayos clínicos de fase III (para comparar el nuevo fármaco o la nueva asociación de fármacos con el tratamiento de referencia) o a partir de los informes de farmacovigilancia (cuando se trata un número de pacientes todavía mayor y seleccionados con menor rigor).

C. Efectos secundarios inmediatos habituales

Algunos efectos secundarios son relativamente frecuentes entre los anti-neoplásicos. Los efectos secundarios inmediatos habituales comprenden:

1. Mielosupresión con leucocitopenia, trombocitopenia y anemia.
2. Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.
3. Ulceración de las membranas mucosas y efectos cutáneos, entre ellos la alopecia.
4. Reacciones a la infusión.

Algunos de estos efectos secundarios aparecen debido a los efectos citotóxicos de la quimioterapia sobre las células sanas en división rápi da de la médula ósea y el epitelio (p. ej., membranas mucosas, piel y folículos pilosos) que son inherentes al mecanismo de acción de los fár ma cos; otros, como las náuseas, los vómitos o las reacciones a la infusión, no es tán relacionados con el mecanismo de acción de los anti -neoplá sicos.

D. Efectos secundarios selectivos

Otros efectos secundarios son menos frecuentes y son específicos de determinados fármacos o clases de fármacos. Algunos ejemplos de fármacos y sus efectos secundarios relacionados son:

1. Antraciclinas y antracenedionas: miocardiopatía irreversible.
2. Asparaginasa: anafilaxia (reacción alérgica), pancreatitis.
3. Bleomicina: fibrosis pulmonar.
4. Cisplatino: toxicidad renal, neurotoxicidad.
5. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico: exantema acneiforme.
6. Fludarabina, cladribina, pentostatina y temozolomida: inhibición prolongada de la inmunidad celular con aumento del riesgo de infecciones oportunistas.
7. Ifosfamida y ciclofosfamida: cistitis hemorrágica.
8. Ifosfamida: toxicidad del sistema nervioso central.
9. Mitomicina: síndrome hemolítico urémico y otros fenómenos que comportan la lesión de las células endoteliales.
10. Anticuerpos monoclonales (p. ej., rituximab, trastuzumab): reacciones de hipersensibilidad.
11. Paclitaxel: neurotoxicidad, reacciones agudas de hipersensibilidad.
12. Procarbazina: interacciones alimentarias y farmacológicas.
13. Trastuzumab: miocardiopatía reversible.
14. Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular: perforación digestiva, cicatrización deficiente de las heridas.
15. Alcaloides de la vinca: neurotoxicidad.

E. Identificación y evaluación de la toxicidad

Cualquiera que administre antineoplásicos tiene que estar familiarizado con los efectos secundarios previstos y atípicos del fármaco que recibe el paciente, estar preparado para evitar la toxicidad grave cuando sea posible y para controlar las complicaciones tóxicas cuando no puedan evitarse. Los efectos secundarios específicos de los antineoplásicos que se utilizan habitualmente se exponen en detalle en el capítulo 33.

Con el fin de notificar la toxicidad de manera uniforme, con frecuencia se establecen criterios para clasificar la gravedad de la toxicidad. Durante muchos años, varios grupos dedicados a la realización de ensayos clínicos financiados por el National Cancer Institute (NCI) utilizaron un conjunto simplificado de criterios para las manifestaciones tóxicas más frecuentes. Aunque este conjunto era útil, en muchos sentidos era incompleto. Para solucionar este problema, en 1999 se elaboró un nuevo conjunto de criterios de toxicidad más exhaustivos, los Common Toxicity Criteria (criterios de toxicidad común). En 2003 se publicó una versión revisada de estos criterios (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 [CTCAE]) que volvió a actualizarse en 2009 (CTCAE v4.0) y que está disponible en Internet en http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Encontrará mucha información útil en http://ctep.cancer.gov/. Todos los nuevos ensayos clínicos aprobados por el NCI Cancer Therapy Evaluation Program utilizan estos nuevos criterios de toxicidad. Este tipo de uniformidad es importante en la evaluación de la toxicidad del tratamiento del cáncer.

F. Control de la toxicidad aguda

La prevención y el tratamiento de la mielosupresión pueden llevarse a cabo parcialmente con el uso de filgrastim, sargramostim, epoetina α y oprelvekina. El tratamiento de las consecuencias infecciosas, hemorrágicas y anémicas de la quimioterapia se expone en los capítulos 27 y 28. El tratamiento de las náuseas y los vómitos, la mucositis y la alopecia, además de la diarrea, los problemas nutricionales y la extravasación del fármaco se exponen en el capítulo 26. Otros efectos secundarios inmediatos se exponen con cada uno de los fármacos en el capítulo 33. Los problemas médicos a largo plazo son una cuestión especial y se ponen de relieve en el siguiente apartado.

VI. EFECTOS FÍSICOS TARDÍOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

A. Toxicidad orgánica tardía

La toxicidad orgánica tardía puede reducirse mediante la limitación de las dosis cuando se conocen los umbrales. No obstante, en la mayoría de los casos no pueden preverse los efectos que aparecerán en cada paciente. El tratamiento es fundamentalmente sintomático.

1. La **toxicidad cardíaca** (p. ej., miocardiopatía congestiva) está asociada con mucha frecuencia a dosis totales elevadas de antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina). Además, la ciclofosfamida en altas dosis, tal como se utiliza en las pautas de trasplante, puede contribuir a la aparición de miocardiopatía congestiva. Cuando la irradiación mediastínica se asocia a estos antineoplásicos, puede aparecer cardiotoxicidad en dosis más bajas. Aunque la determinación de la fracción de eyección ventricular con ecocardiografía o gammagrafía ha sido útil para la vigilancia de los efectos

inmediatos de estos fármacos sobre la fracción de eyección cardíaca, los estudios han descrito la aparición tardía de insuficiencia cardíaca congestiva durante el embarazo o tras el inicio de programas de ejercicio vigoroso en adultos que fueron tratados antes por un cáncer durante la infancia o la juventud. La reserva cardíaca en estos enfermos de cáncer tratados antes puede ser marginal. Es probable que se produzcan algunas alteraciones incluso con dosis bajas, y el único motivo por el cual los efectos no pueden cuantificarse hasta que se han utilizado dosis mayores es la gran reserva de función cardíaca. La irradiación mediastínica también acelera la aterogenia y puede llevar a enfermedad coronaria sintomática prematura.

Debido al gran número de mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento con doxorubicina como parte de una pauta de quimioterapia posquirúrgica, este grupo es motivo de especial preocupación y justifica un seguimiento clínico constante, aunque los efectos secundarios cardíacos no parecen aumentar con el tiempo, hasta 13 años. El trastuzumab (y quizá otros fármacos dirigidos) también está asociado a cardiotoxicidad, pero su mecanismo de toxicidad es diferente al de las antraciclinas y normalmente es reversible.

2. La **toxicidad pulmonar** se ha asociado tradicionalmente a dosis elevadas de bleomicina (más de 400 U). No obstante, otros fármacos se han asociado a fibrosis pulmonar (p. ej., alquilantes, metotrexato, nitrosoureas). Con la edad puede aparecer insuficiencia respiratoria prematura, especialmente con el esfuerzo.

3. La **nefrotoxicidad** es un posible efecto secundario de varios fármacos (p. ej., cisplatino, metotrexato, nitrosoureas). Estos fármacos pueden estar asociados a efectos secundarios inmediatos y crónicos. Otros fármacos nefrotóxicos como la amfotericina o los aminoglucósidos pueden agravar el problema. Incluso fármacos normalmente benignos como los bisfosfonatos o el alopurinol pueden suponer un problema. Excepcionalmente, los pacientes pueden necesitar hemodiálisis como consecuencia de la toxicidad crónica.

4. La **neurotoxicidad** se ha asociado especialmente a los alcaloides de la vinca, el cisplatino, el oxaliplatino, las epipodofilotoxinas, los taxanos, el bortezomib y la ixabepilona. La neuropatía periférica puede provocar discapacidad sensorial y motora considerable. La distonía neurovegetativa puede provocar hipotensión ortostática discapacitante. La irradiación holocraneal, con o sin quimioterapia, puede ser causa de disfunción y demencia progresiva en algunos supervivientes a largo plazo. Esto es un problema especialmente para los pacientes con tumores cerebrales primarios y para algunos pacientes con cáncer microcítico de pulmón que han recibido tratamiento profiláctico. Las personas que han padecido una leucemia infantil han presentado varias alteraciones neuropsicológicas relacionadas con la profilaxis del sistema nervioso central que incluyó irradiación holocraneal.

Se ha hecho patente con el paso de los años que algunas pacientes (hasta 1 de cada 5) que han recibido quimioterapia posquirúrgica por un carcinoma de mama también presentan déficits cognitivos medibles, como

dificultades de la memoria o la concentración. Parece que esto es más acusado en las mujeres que han recibido quimioterapia en altas dosis que en las que han recibido quimioterapia en las dosis habituales; en ambos grupos, la incidencia es mayor que en los grupos de referencia. No es inusual que las pacientes se quejen de los efectos de la quimioterapia diciendo que su memoria es peor que antes, que no pueden hacer cálculos mentales o que simplemente tienen déficits cognitivos debidos a la quimioterapia *(chemo-brain)*. Excepcionalmente, las pacientes pueden presentar deterioro cognitivo idiosincrásico, discapacitante y grave tras la quimioterapia.

5. El **deterioro hematológico e inmunitario** suele ser agudo y estar temporalmente relacionado con el tratamiento del cáncer (p. ej., quimioterapia o radioterapia). No obstante, en algunos casos puede haber citopenias persistentes, como con los alquilantes. El deterioro inmunitario es un problema a largo plazo para los pacientes con linfoma de Hodgkin y puede ser consecuencia de la enfermedad subyacente además de los tratamientos utilizados. La fludarabina, la cladribina y la pentostatina, con o sin rituximab, provocan una inhibición profunda de los linfocitos del grupo de diferenciación 4 (CD4) y 8 (CD8) y predisponen a los pacientes tratados a padecer infecciones oportunistas durante muchos meses después de la interrupción del tratamiento. La temozolomida provoca linfocitopenia CD4 y también acarrea riesgo de infecciones oportunistas. La reconstitución inmunitaria completa puede tardar 2 años después de estos tratamientos o del tratamiento mieloablativo que requiere reconstitución de citoblastos. Los pacientes sometidos a una esplenectomía también tienen riesgo de padecer infecciones bacterianas muy intensas.

B. Segundos tumores primarios

1. La **leucemia mieloide aguda** y la mielodisplasia pueden aparecer como consecuencia del tratamiento mixto (p. ej., radioterapia y quimioterapia en el linfoma de Hodgkin), el tratamiento prolongado con alquilantes o nitrosoureas, u otro tipo de quimioterapia. En general, esta forma de leucemia aguda asociada con el tratamiento aparece en el contexto de la mielodisplasia y es resistente incluso al tratamiento intensivo. El tratamiento con epipodofilotoxinas también se ha asociado a la aparición de leucemia mieloide aguda. Esto puede ser el resultado de una reordenación génica específica entre el cromosoma 9 y el cromosoma 11 que crea un nuevo oncogén causante de cáncer: ALL-1/ AF-9. El período de máxima incidencia de leucemia aguda secundaria en los pacientes con linfoma de Hodgkin es de 5 a 7 años después del tratamiento, con un riesgo actuarial del 6 % al 12 % a los 15 años. Por tanto, una anemia de aparición lenta en una persona que ha padecido un linfoma de Hodgkin debe alertar al médico de la posibilidad de una leucemia o mielodisplasia secundaria.

Afortunadamente, el riesgo de leucemias secundarias en las mujeres tratadas con la quimioterapia posquirúrgica habitual para el cáncer de mama (p. ej., ciclofosfamida y doxorubicina) tan sólo es moderadamente

mayor (exceso de riesgo absoluto de 2 a 5 por cada 100 000 añospersona) que en la población general.

2. **Se observan tumores sólidos y otras neoplasias malignas** cada vez con mayor frecuencia en los supervivientes del cáncer que han recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se han descrito linfomas no hodgkinianos como complicación tardía en pacientes tratados por un linfoma de Hodgkin o un mieloma múltiple. Los pacientes tratados con ciclofosfamida a largo plazo tienen el riesgo de presentar cáncer de vejiga urinaria. Los pacientes que han recibido irradiación del manto por un linfoma de Hodgkin tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de mama, cáncer tiroideo, osteosarcoma, carcinoma broncógeno, cáncer de colon y mesotelioma. En estos casos, el segundo cáncer primario suele aparecer en el campo irradiado. En general, el riesgo de presentar tumores sólidos empieza a aumentar durante la segunda década de supervivencia después de un linfoma de Hodgkin. Por consiguiente, las mujeres jóvenes que han recibido irradiación del manto por un linfoma de Hodgkin deben someterse a pruebas de detección más minuciosas del cáncer de mama, que se iniciarán antes de la edad que indican las recomendaciones de detección sistemática habituales.

C. Otras secuelas

1. Pueden aparecer **problemas endocrinos** como consecuencia del tratamiento del cáncer. Los pacientes que reciben radioterapia en la región de la cabeza y el cuello pueden presentar hipotiroidismo subclínico o clínico. Este riesgo está presente en especial en los pacientes que reciben irradiación del manto por un linfoma de Hodgkin. En estos casos hay que realizar una evaluación de la tirotropina cada 2 años. Si las concentraciones de tirotropina aumentan, se administrará terapia hormonal restitutiva tiroidea para reducir el riesgo de cáncer tiroideo. La baja estatura puede ser resultado de la irradiación hipofisaria y la carencia de hormona del crecimiento.
2. Puede aparecer **menopausia prematura** en las mujeres que han recibido ciertos antineoplásicos (p. ej., alquilantes, procarbazina) o irradiación abdominal y pélvica. El riesgo está relacionado con la edad, y las mujeres mayores de 30 años en el momento del tratamiento son las que presentan el mayor riesgo de amenorrea y menopausia provocadas por el tratamiento. Hay que plantearse el uso de terapia hormonal restitutiva precoz en estas mujeres, si no está contraindicada por otros motivos, para reducir el riesgo de osteoporosis acelerada y cardiopatía prematura debido al hipoestrogenismo.
3. La **insuficiencia o disfunción gonadal** puede llevar a esterilidad tanto en el hombre como en la mujer que han sobrevivido a un cáncer durante sus años de máxima fecundidad. La azoespermia es frecuente, pero puede mejorar con el tiempo tras concluirse el tratamiento. La linfadenectomía retroperitoneal en el cáncer testicular puede provocar esterilidad debido a la eyaculación retrógrada. Hay que ofrecer asistencia psicológica a estos pacientes para ayudarles a adaptarse a estas secuelas a largo plazo del tratamiento. Hay que considerar la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento en el hombre. En la mujer, los métodos disponibles para la conservación de óvulos

o la protección contra la insuficiencia ovárica asociada al tratamiento son limitados. La irradiación abdominal en las mujeres jóvenes puede llevar a la pérdida del embarazo en el futuro debido a una menor capacidad uterina.

4. El **aparato locomotor** puede verse afectado por la radioterapia, especialmente en los niños y los adultos jóvenes. La radiación puede dañar los cartílagos de crecimiento de los huesos largos y llevar a atrofia muscular. La baja estatura puede ser resultado de una lesión directa en el hueso. Los inhibidores de la aromatasa aumentan la pérdida ósea y pueden contribuir a la aparición de fracturas osteoporóticas patológicas.
5. Las **preocupaciones psicológicas y sociales** pueden ser serias, ya que los pacientes que han padecido un cáncer con frecuencia tienen una sensación constante de vulnerabilidad y están preocupados por la posibilidad de que el cáncer reaparezca. Las alteraciones de la imagen corporal y de la función sexual pueden llevar a problemas en el matrimonio y otras relaciones. En Estados Unidos, los pacientes que han sobrevivido al cáncer también pueden sufrir discriminación en el trabajo y puede resultarles difícil o imposible contratar un seguro (p. ej., médico), pese a haberse recuperado del cáncer.

Agradecimientos

El autor está en deuda con la doctora Patricia A. Ganz, que colaboró en ediciones anteriores de este capítulo. La mayor parte del apartado sobre las consecuencias tardías del tratamiento del cáncer en esta versión revisada del manual es obra de la doctora Ganz.

Lecturas recomendadas

Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0, 2009. Retrieved from http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Centers for Disease Control and Prevention. *A national action plan for cancer survivorship: advancing public health strategie*s. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.

Curtis RE, Boice J-D Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326:1745–1751.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–247. Retrieved from http://www.eortc.be/recist/documents/RECISTGuidelines.pdf

Ganz PA. A teachable moment for oncologists: cancer survivors, 10 million strong and growing! *J Clin Oncol.* 2005;23:5458–5460.

Ganz PA. *Late effects of cancer in adult survivors: what are they and what is the oncologist's role in follow-up and prevention?* Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2005: 724–730.

Ganz PA, Hussey MA, Moinpour CM, et al. Chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol S8897. *J Clin Oncol.* 2008;26:1223–1230.
Goldhirsch A, Gelber PD, Simes RJ, et al. Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis. *J Clin Oncol.* 1989;7:36–44.
Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (Eds.) *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer, 2002.
Hewitt M, Greenfield S, Stovall S. (Eds.). *From cancer patient to cancer survivor: lost in transition*. Washington: The National Academies Press; 2005.
Howard RA, Gilbert ES, Chen BE, et al. Leukemia following breast cancer: an international population based study of 376,825 women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105:359– 368.
Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Health status of adults who are long-term childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583–1592.
Loescher LJ, Welch-McCaffrey D, Leigh SA, et al. Surviving adult cancers. Part 1: physiologic effects. *Ann Intern Med.* 1989;111:411–432.
Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:618– 629.
Nieman CL, Kazer R, Brannigan RE, et al. Cancer survivors and infertility: a review of a new problem and novel answers. *J Support Oncol.* 2006;4:171–178.
Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Prevalence and severity of chronic diseases in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:3s (abstr 9).
Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649–655.
Pedersen-Bjergaard J, Sigsgaard TC, Nielsen D, et al. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epidoxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:1444–1451.
Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1991;325:1682– 1687.
Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, et al. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.* 1999;85:640–650.
Tallman MS, Gray R, Bennett JM, et al. Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1995;13:1557–1563.
van Leeuwen FE, Klokman JW, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12:312–325.

Selección del tratamiento para el paciente con cáncer

Roland T. Skeel

I. ESTABLECIMIENTO DE LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

A. Perspectiva del paciente

Aunque la mayoría de las veces los pacientes acuden a la consulta en busca de una perspectiva médica sobre qué puede hacerse respecto a su cáncer, es fundamental que los médicos y otros profesionales sanitarios recuerden que, a menos que sepamos cuáles son los objetivos del paciente, nuestras ideas y nuestros planes de tratamiento tal vez no satisfagan las necesidades de éste. Por tanto, es fundamental que el médico pida al paciente que participe en el establecimiento de los objetivos del tratamiento, porque es él quien tiene que sufrir los efectos del mismo y estar dispuesto a aceptar sus consecuencias. Aunque la mayoría de las veces los pacientes aceptan las recomendaciones del médico, otras veces las rechazan porque las consideran inapropiadas por distintos motivos. Algunos piden una recomendación distinta y otros buscan una segunda opinión. El médico debe exponer claramente las razones de las recomendaciones de tratamiento y por qué parece que esas recomendaciones son la mejor manera de alcanzar el objetivo del tratamiento. Tiene el deber de realizar una recomendación de tratamiento, pero el paciente tiene el derecho de rechazar ese consejo sin temor a que el médico se disguste, sienta antipatía por él o se niegue a seguir proporcionándole atención.

B. Perspectiva médica

Antes de decidir qué tratamiento va a recomendar a un paciente con cáncer, el médico tiene que definir claramente un objetivo médico alcanzable. Si el objetivo del tratamiento es curar el cáncer, probablemente la estrategia de tratamiento será distinta de la escogida si la finalidad es prolongar la vida o aliviar los síntomas. Para proponer el objetivo del tratamiento, el médico debe:

- Conocer bien la evolución natural y el comportamiento del cáncer que va a tratarse.
- Conocer bien los principios y la práctica para cada una de las modalidades de tratamiento que pueden ser eficaces en ese cáncer.
- Tener unos conocimientos sólidos de los principios éticos del tratamiento de los pacientes con cáncer.
- Estar familiarizado con la teoría y el uso de los antineoplásicos.
- Estar informado sobre el tratamiento concreto para el cáncer en cues-tión.
- Ser consciente de las circunstancias de cada paciente, entre ellas el estadio de

la enfermedad, el estado general del paciente, la situación social, el estado psicológico y las enfermedades concurrentes.

Con esta información disponible y con los objetivos del tratamiento en mente, el médico puede diseñar un tratamiento y hacer una recomendación al paciente.

Los aspectos del plan de tratamiento comprenden:

1. ¿Es necesario tratar el cáncer? Si es así, ¿ debe concebirse el tratamiento para conseguir la curación, prolongar la vida o paliar los síntomas?

2. ¿Qué grado de agresividad ha de tener el tratamiento para alcanzar el objetivo definido?

3. ¿Qué modalidades de tratamiento se emplearán y en qué secuencia?

4. ¿Cómo se determinará la eficacia del tratamiento?

5. ¿Cuáles son los criterios para decidir la duración del tratamien to?

II. ELECCIÓN DE LA MODALIDAD DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER

A. Cirugía

El método más antiguo, más arraigado y todavía el más eficaz para curar la mayoría de las neoplasias malignas es la cirugía. Se selecciona la cirugía si el cáncer está limitado a una zona y se prevé que podrán extirparse todas las células tumorales sin dañar excesivamente las estructuras vitales. Si se cree que el paciente puede sobrevivir a la operación y recuperar una vida gratificante y provechosa, está recomendada la cirugía. En cambio, no está recomendada si el riesgo de la intervención quirúrgica es mayor que el riesgo que acarrea el cáncer, si siempre aparecen metástasis pese a la extirpación completa del tumor primario o si el paciente quedará tan debilitado, desfigurado o afectado de otro modo que, aunque esté curado del cáncer, tendrá la sensación de que la vida no merece la pena. Si habitualmente (o siempre) aparecen metástasis pese a la extirpación completa del tumor primario, hay que definir claramente las ventajas de la extirpación del tumor macroscópico antes de llevar a cabo la intervención quirúrgica.

La mayoría de las veces, la cirugía se reserva para el tratamiento de la neoplasia primaria; a veces, puede utilizarse de manera eficaz para extirpar metástasis aisladas (p. ej., en el pulmón, el cerebro o el hígado) con fines curativos. La cirugía también se utiliza con fines paliativos, como para la descompresión del cerebro en los pacientes con glioma o la derivación biliar en los pacientes con carcinoma pancreático. En casi todos los tumores no hematológicos hay que consultar a un cirujano para determinar el papel de la cirugía en el tratamiento óptimo del paciente.

B. Radioterapia

La radioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad local o regional cuando la cirugía no puede extirpar completamente el cáncer o cuando alteraría excesivamente las estructuras o las funciones normales. En el tratamiento de algunos tumores, la radioterapia es tan eficaz como la cirugía para erradicar el tumor. En este caso, factores como los efectos secundarios previstos del tratamiento, la pericia y la experiencia de los oncólogos de referencia y las preferencias del paciente pueden influir en la elección del tratamiento.

Un determinante de la idoneidad de la radioterapia es la sensibilidad inherente del cáncer a la radiación ionizante. Algunos tipos de cáncer (p. ej., linfomas y

seminomas) son sumamente sensibles a la radioterapia. Otros tipos (p. ej., melanomas y sarcomas) suelen ser menos sensibles. No obstante, este tipo de consideraciones no deben impedir el uso de la radio-terapia, y es útil obtener la valoración del oncólogo radioterapeuta antes de iniciar el tratamiento con el fin de tener en cuenta en el plan de tratamiento la posible aportación de esta modalidad.

Aunque la radioterapia se utiliza con frecuencia como modalidad de tratamiento principal o curativa, también es adecuada para el tratamiento paliativo de problemas como las metástasis óseas, el síndrome de la vena cava superior y las metástasis ganglionares locales. El uso de la radioterapia en el tratamiento de la compresión medular y el síndrome de la vena cava superior se expone en el capítulo 29.

C. Quimioterapia

El principal papel de la quimioterapia es tratar la enfermedad que ya no está limitada a una localización o una región anatómica y que se ha extendido de manera generalizada. En los inicios de la quimioterapia, esta interpretación hizo que su uso se centrara en las enfermedades que habitualmente se presentaban de forma diseminada (p. ej., leucemia) o en la enfermedad recidivante tras el tratamiento principal con cirugía o radioterapia. Ahora sabemos que habitualmente aparecen micrometástasis sistémicas extendidas en las primeras fases del cáncer. Estas metástasis están asociadas a ciertos factores pronósticos, como las metástasis de los ganglios linfáticos axilares del carcinoma de mama y el gran tamaño tumoral y las características histológicas poco diferenciadas de los sarcomas o el perfil genético del cáncer. Por tanto, ahora la quimioterapia se aplica de forma más precoz para tratar la enfermedad sistémica. Cuando la quimioterapia se utiliza para tratar las micrometástasis, no puede cuantificarse la respuesta de un paciente determinado a menos que se utilice antes de la cirugía o la radioterapia. En ese caso, la respuesta tumoral puede pronosticar criterios de valoración más importantes, como el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y la super-vivencia. Más frecuentemente, cuando la quimioterapia se utiliza tras la extirpación quirúrgica de la enfermedad visible, hay que determinar la eficacia del tratamiento comparando la supervivencia (o supervivencia sin enfermedad) de los pacientes que reciben tratamiento con la de pacientes similares (grupo control) que no reciben tratamiento para las micrometástasis. La quimioterapia también es útil para el tratamiento de la enfermedad localizada o regional. Estos usos especializados se exponen en el capítulo 30.

D. Modificadores de la respuesta biológica y fármacos dirigidos contra dianas moleculares

Hace tiempo que los biólogos especializados en el cáncer están fascinados por el hecho de que el cáncer no aparece al azar, sino que selecciona preferentemente poblaciones específicas: los jóvenes, los ancianos, las personas inmunodeprimidas (sólo ciertos tipos de tumores) y las personas con importantes antecedentes familiares de cáncer. Estas observaciones han llevado a los biólogos especializados en el cáncer a proponer la existencia de algún tipo de control biológico sobre la aparición del cáncer o alguna propensión a su aparición, que algunas personas presentan y otras no, como mínimo en el momento en que el cáncer arraiga. Uno

de los principales candidatos para el mecanismo del control biológico del cáncer ha sido la inmunidad. En modelos animales y en algunas neoplasias humanas, aunque no en la mayoría, se ha demostrado claramente que la inmunidad desempeña alguna función en el control de la aparición del cáncer. Otros factores biológicos, como los que están controlados por los oncogenes y antioncogenes y sus productos proteínicos que afectan a la célula tumoral directamente o a su entorno, se están definiendo mejor y todavía son más importantes que la inmunidad clásica en la aparición del cáncer.

Para intentar explotar y potenciar el control biológico que se supone que existe en cierta medida en todas las personas, o para contrarrestar los factores que estimulan el cáncer y facilitan su proliferación, invasión y metástasis, se ha empleado una serie de fármacos denominados *modificadores de la respuesta biológica* y *fármacos dirigidos contra dianas moleculares* para tratar el cáncer. Dos clases de modificadores de la respuesta biológica, los interferones y las linfocinas (la interleucina 2 es un ejemplo de ellas) se han estudiado durante muchos años y existen indicios de que tienen una actividad moderada en algunos tipos de tumores malignos. Los fármacos dirigidos contra dianas moleculares analizados en el capítulo 2 que inhiben la actividad de productos proteínicos expresados de manera anómala, como la tirosina cinasa Bcr-Abl activada de manera constitutiva en la leucemia mieloide crónica u otros componentes únicos de la célula tumoral, están relacionados con los modificadores de la respuesta biológica, pero son distintos. Este campo de investigación intensiva (y de interés por parte de Wall Street) ha empezado a concretarse y se prevé que realice una contribución cada vez más importante, aunque cara, al tratamiento eficaz del cáncer.

E. Tratamiento mixto

Por separado, la cirugía, la radioterapia, la bioterapia y la quimioterapia no son adecuadas para el tratamiento de todos los tumores malignos. Con frecuencia, los pacientes presentan un cáncer en el que hay una lesión primaria voluminosa, enfermedad regional macroscópicamente evidente y enfermedad sistémica microscópica o submicroscópica. Por este motivo, los oncólogos han recurrido a una estrategia multidisciplinaria para el tratamiento del cáncer que implica seleccionar dos o más modalidades de tratamiento que se utilizarán de forma secuencial o simultánea. Esta estrategia exige una estrecha colaboración entre el cirujano oncológico, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo médico para proporcionar al paciente el mejor plan de tratamiento global. Aunque el tratamiento mixto no es eficaz ni aconsejable para todos los tipos o estadios de cáncer, la práctica habitual de una estrategia multidisciplinaria ofrece la mejor oportunidad de explotar las ventajas de cada modalidad de tratamiento. Con frecuencia, los «Comités de cáncer» son los organismos encargados de garantizar que los pacientes puedan obtener con regularidad distintas perspectivas de tratamiento.

III. CUIDADOS PALIATIVOS

Con frecuencia, el oncólogo médico, que también es internista, se considera el coordinador del tratamiento del cáncer. Aunque el centro de atención es el cáncer, no puede perderse la perspectiva de atención y cuidado integral del paciente a la

vez que lo incorpora en todo el proceso de atención. Las decisiones sobre el tratamiento que se utilizará y la agresividad con la que se tratará el cáncer son de importancia fundamental para proporcionar una atención responsable al paciente. Cuándo se suspenderá el tratamiento activo del cáncer también tiene una importancia vital y puede ser una de las responsabilidades más difíciles para el oncólogo. Es fundamental que los oncólogos, que proporcionan tratamiento y se benefician de él, reconozcan el conflicto de intereses inherente en su doble papel de cuidadores y vendedores de fármacos.

Con frecuencia la calidad de vida de los pacientes que responden a la quimioterapia y otros tratamientos contra el cáncer mejora, aunque se deteriora más deprisa cuando el tumor no responde al tratamiento y el paciente experimenta la toxicidad del tratamiento junto con dolor, cansancio, caquexia y otros síntomas del cáncer. Para el 50 % de los pacientes con cáncer que no se curan, la decisión de suspender el tratamiento antineoplásico es tan importante como la selección de las pautas de quimioterapia en las fases iniciales de la enfermedad. Llega un momento en que el mejor consejo que un médico puede ofrecer al paciente es decirle que renuncie a recibir más quimioterapia o cualquier otro tratamiento activo contra el cáncer.

La introducción y la rápida aceptación de los programas de cuidados paliativos de forma generalizada en Estados Unidos durante los últimos 35 años reflejan la necesidad de este tipo de cuidados. Los programas de cuidados paliativos han abordado de manera eficaz las necesidades físicas, psicológicas, sociales y espirituales especiales de los pacientes terminales y han proporcionado las habilidades únicas necesarias para mantener la mejor calidad de vida posible durante el mayor tiempo posible. Recientemente, los hospitales de agudos han admitido que también tienen pacientes terminales que necesitan especialmente cuidados paliativos. Aun así, con mucha frecuencia los médicos son reticentes a «darse por vencidos» y son incapaces de reconocer o aceptar las situaciones en que ayudarán más al paciente reconociendo que el tratamiento activo del cáncer no prolongará su supervivencia ni mejorará su calidad de vida.

Los oncólogos y otras personas que atienden a los pacientes con cáncer y que han recibido formación como médicos de agudos pueden aprender técnicas específicas para mejorar la calidad de vida de expertos en cuidados paliativos. Por ejemplo, podría compararse la calidad de muerte en los pacientes hospitalizados a los que se administra hidratación intravenosa «de mantenimiento» con la de los pacientes que reciben cuidados paliativos domiciliarios a los que se administran líquidos por vía oral y cuidados bucales para saciar la sed. El primer método puede traducirse en un paciente edematoso e hiperhidratado que muere con una respiración estertorosa («estertores de la muerte») desagradable que resulta desconcertante para la familia y el personal; el segundo suele traducirse en un paciente visiblemente más cómodo que es más probable que muera con menos edema y sin una disnea muy evidente.

En la fase terminal también pueden surgir preguntas legítimas acerca de los costes médicos en que se incurre cuando los médicos proporcionan cuidados «infructuosos». Los médicos y los hospitales pueden elaborar guías donde definan

este tipo de atención, junto con un análisis cuidadoso de cuándo el tratamiento ofrecido a los pacientes ofrece escasos beneficios. Esto puede permitir a los médicos mejorar la calidad de vida de los pacientes y al mismo tiempo contener un aspecto de la espiral creciente de los costes sanitarios.

Lecturas recomendadas

Brody H, Campbell ML, Faber-Langendoen K, et al. Withdrawing intensive life-sustaining treatment—recommendations for compassionate clinical management. *N Engl J Med.* 1997;336:6.

Byock I. Palliative care and oncology: growing better together. *J Clin Oncol.* 2009;27:170–171.

Drummond MF, Mason AR. European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. *J Clin Oncol.* 2007;25:191–195.

Emanuel EJ, Patterson WB. Ethics of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 1998;16: 365–366.

Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps—from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009;27:3052–3058.

Hillner BE, Smith TJ. Efficacy does not necessarily translate to cost effectiveness: a case study in the challenges associated with 21st-century cancer drug pricing. *J Clin Oncol.* 2009;27:2111–2113.

Jacobson M, O'Malley AJ, Earle CC, et al. Does reimbursement influence chemotherapy treatment for cancer patients? *Health Affairs.* 2006;25:437–443.

Lundberg GO. American health care system management objectives: the aura of inevitability becomes incarnate. *JAMA.* 1993;269:2254–2255.

Skeel RT. Measurement of quality of life outcomes. In Berger AM, Portnoy JL, Weissman DE (Eds.). *Principles and practice of palliative care and supportive oncology* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:1107–1122.

SECCIÓN II: QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES DEL CÁNCER HUMANO

5 Carcinomas de cabeza y cuello

Barbara A. Murphy

Los tumores de cabeza y cuello (TCC) son los que se originan en el aparato aerodigestivo superior. Aunque los subtipos histopatológicos asociados a esta región anatómica son diversos, la gran mayoría son carcinomas escamosos; por tanto, este capítulo se centra específicamente en este subtipo de carcinomas.

I. ANATOMÍA

Para comprender los TCC primero hay que comprender la anatomía aerodigestiva. Existen cinco localizaciones anatómicas en la región de la cabeza y el cuello. Son la laringe, la faringe, la cavidad bucal, los senos paranasales y las glándulas salivales mayores. Cada localización está compuesta de sublocalizaciones específicas (tabla 5-1). En la figura 5-1 se muestra un vista transversal de dichas regiones anatómicas y la frecuencia relativa de aparición de cáncer en cada una ellas. La identificación de la localización primaria y la extensión de la enfermedad son fundamentales para establecer el plan de tratamiento, como se detalla más adelante. Aunque los otorrinolaringólogos suelen tratar los tumores malignos de la glándula tiroidea, éstos presentan unos problemas patológicos y terapéuticos únicos y se tratan en el capítulo 13. Las neoplasias cutáneas malignas, que también son frecuentes en la región de la cabeza y el cuello, se tratan en el capítulo 14.

II. EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican aproximadamente 40 000 casos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello en Estados Unidos. Aunque los carcinomas escamosos de cabeza y cuello con frecuencia se consideran de manera conjunta debido a su proximidad anatómica, es importante reconocer que el cáncer de cabeza y cuello (CCC) comprende varias entidades patológicas distintas que pueden diferenciarse según su etiología, su histología, su epidemiología y su evolución natural. Estas entidades comprenden: *1)* carcinomas escamosos

asociados a los factores de riesgo tradicionales de tabaquismo y consumo de alcohol, *2) carcinomas* nasofaríngeos (CNF) y *3)* tumores bucofaríngeos malignos asociados al virus del papiloma humano (VPH). La distinción entre estas entidades es fundamental para tomar decisiones de tratamiento adecuadas.

TABLA 5-1 Localizaciones y sublocalizaciones anatómicas en las vías aerodigestivas superiores

Región	Área	Localización
Cavidad bucal	–	Labio
		Parte bucal de la lengua
		Encía superior
		Encía inferior
		Suelo de la boca
		Paladar duro
		Mucosa de la cara interior de la mejilla
		Vestíbulo de la boca
		Trígono retromolar
Faringe	Nasofaringe	Pared superior
		Pared posterior
		Pared lateral
		Pared anterior
	Orofaringe	Base de la lengua
		Paladar blando
		Úvula
		Amígdalas, fosa amigdalina y pilares amigdalinos
		Valéculas
		Pared lateral de la bucofaringe
	Hipofaringe	Seno piriforme
		Región poscricoidea
		Cara hipofaríngea de los pliegues ariepiglóticos
		Pared posterior de la hipofaringe
Laringe	Supraglotis	Epiglotis suprahioidea
		Epiglotis infrahioidea
		Cara laríngea de los pliegues ariepiglóticos
		Aritenoides
		Bandas ventriculares
	Glotis	Cuerdas vocales
		Comisura anterior
		Comisura posterior
	Subglotis	Subglotis
Fosas nasales y senos paranasales	Fosas nasales	Tabique
		Suelo
		Pared lateral
		Vestíbulo
	Seno maxilar	Anteroinferior
		Superoposterior
	Seno etmoidal	
	Seno frontal	

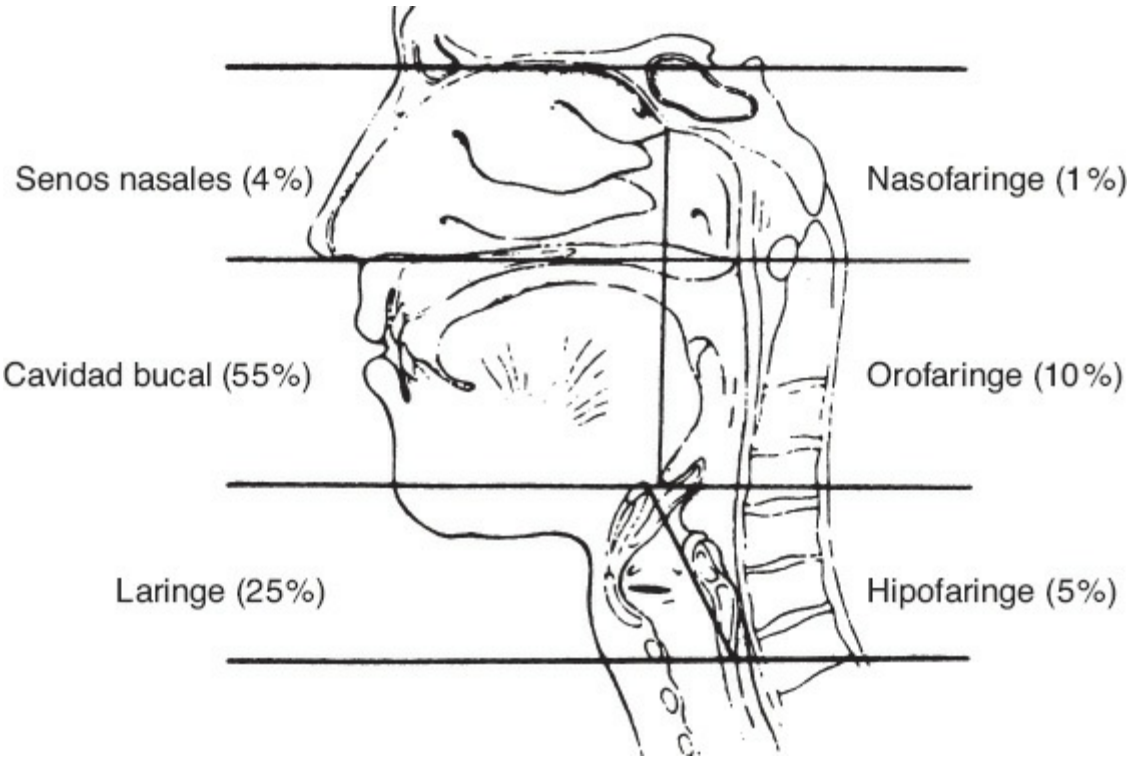


FIGURA 5-1. Divisiones anatómicas de la cabeza y el cuello. Los porcentajes indican la frecuencia relativa de aparición de carcinomas en estas regiones.

A. Carcinomas escamosos con factores de riesgo tradicionales

Históricamente, los TCC se han asociado a la exposición a irritantes de la mucosa como el tabaco y el alcohol. Datos epidemiológicos contundentes ponen de manifiesto que existe una relación de dosis-respuesta entre el consumo de cigarrillos y la incidencia del CCC. Cabe destacar que el consumo de alcohol interactúa de manera sinérgica con el consumo de tabaco, lo que incrementa espectacularmente el riesgo de padecer cáncer. El consumo de tabaco de mascar se asocia a tumores de la cavidad bucal. La mediana de edad en el momento del diagnóstico para los TCC asociados al tabaco oscila entre los 55 y los 67 años, según la localización anatómica. Hay un notable predominio masculino (3 a 1), que se cree que refleja los patrones del consumo de tabaco anterior en la población general. Hay que destacar que se ha producido un descenso de la incidencia de los TCC asociados a los factores de riesgo tradicionales.

B. Carcinomas nasofaríngeos

Los CNF presentan una tasa de incidencia muy variable según la región geográfica. Las zonas con tasas elevadas de CNF comprenden China, el Sudeste asiático y África del norte. En las zonas de bajo riesgo, el CNF es bastante infrecuente. Se están llevando a cabo estudios epidemiológicos para identificar posibles diferencias en la etiología y el comportamiento del CNF en las regiones de alto y de bajo riesgo. En las zonas de bajo riesgo, el CNF presenta una distribución de edad bimodal, con una incidencia máxima entre los 15 y los 25 años, y de nuevo entre los 56 y los 79 años. En las zonas de alto riesgo, no se observa el pico de incidencia inicial y las tasas de incidencia empiezan a disminuir a una edad más temprana.

Los factores de riesgo para la aparición del CNF comprenden la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), los factores ambientales y la predisposición genética. Se cree que en las zonas de bajo riesgo, el pico inicial de incidencia se debe a la predisposición genética, además de la exposición al VEB, otros contactos ambientales o ambas cosas. Parece que el VEB está asociado al CNF en las zonas de alto riesgo; no obstante, en las poblaciones de bajo riesgo, puede que tengan importancia los factores de riesgo más habituales, como el consumo de tabaco y alcohol. Cabe destacar que la incidencia de la infección por el VEB supera con creces la tasa de aparición de cáncer; por tanto, se están llevando a cabo estudios de investigación para identificar los determinantes que favorecen la aparición del cáncer manifiesto.

Normalmente, el CNF se clasifica según la histología utilizando uno de dos sistemas. El primero es una clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que divide el CNF en tres subtipos: tipo 1, carcinoma escamoso queratinizante; tipo 2, carcinoma escamoso no queratinizante bien diferenciado, y tipo 3, carcinoma escamoso no queratinizante indiferenciado. Otra posibilidad es clasificar los tumores como *1)* carcinoma escamoso queratinizante bien diferenciado y *2)* carcinoma escamoso indiferenciado. El carcinoma escamoso queratinizante es más frecuente en los pacientes mayores y de bajo riesgo, mientras que el carcinoma escamoso indiferenciado es más frecuente en las zonas de alto riesgo.

C. Carcinomas bucofaríngeos asociados al VPH

Durante la última década se ha registrado un aumento considerable de la incidencia de carcinomas bucofaríngeos, en concreto de los que se originan a partir del tejido amigdalino. Actualmente, los datos indican que un porcentaje considerable de estos tumores está relacionado con infecciones por el VPH. La gran mayoría de los casos que aparecen en Estados Unidos están asociados al serotipo 16. En general, los tumores amigdalinos asociados al VPH tienen un mejor pronóstico. No obstante, hay que destacar que los antecedentes de tabaquismo importante reducen en un grado considerable el resultado favorable. En el análisis histológico, los tumores asociados al VPH se describen con frecuencia como tumores poco diferenciados debido al aspecto inmaduro de las células. Esta idea es falsa, ya que las células tumorales tienen un aspecto parecido al del revestimiento epitelial especializado de las criptas amigdalinas. Además, las células tumorales suelen tener un aspecto basaloide. Es importante distinguir los tumores amigdalinos con as pecto basaloide de los «carcinomas escamosos basaloides», que son un subtipo agresivo que se considera que tiene un mal pronóstico.

III. SÍNTOMAS INICIALES

Los síntomas iniciales del CCC varían según la localización anatómica primaria; por tanto, una anamnesis cuidadosa puede ayudar a establecer las pruebas diagnósticas necesarias. Por ejemplo, los pacientes con disfonía pueden tener tumores laríngeos y deben someterse a una evaluación endoscópica para determinar si existe una masa tumoral laríngea. Los síntomas iniciales habituales comprenden dolor, lesiones ulcerativas que no cicatrizan, disfagia, odinofagia, hemoptisis, epistaxis, congestión sinusal, sensación de cuerpo extraño laríngeo,

cefaleas, infecciones dentales que no se curan y una masa cervical indolora. Los síntomas iniciales del CCC son similares a los síntomas asociados a problemas benignos como la sinusitis o la faringitis bacteriana. Esto puede llevar a un largo retraso en el diagnóstico. De vez en cuando, los pacientes también pueden acudir con complicaciones debidas a la enfermedad local como la obstrucción de las vías respiratorias o la neumonía por aspiración.

Aunque la mayoría de los pacientes acude a la consulta por los síntomas relacionados con la enfermedad local, es importante evaluar también las manifestaciones sistémicas. Los pacientes con enfermedad más avanzada pueden presentar pérdida de peso debida a la disminución de la ingesta, caquexia tumoral o ambas. También hay que determinar la presencia de otras manifestaciones sistémicas como el cansancio, las alteraciones neurocognitivas y la debilidad.

IV. ESTADIFICACIÓN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

A. Estudio diagnóstico inicial

El tratamiento se basa en la extensión de la enfermedad en el momento de la presentación, de modo que es fundamental realizar una estadificación exacta. Una anamnesis cuidadosa puede ayudar a indicar la localización anatómica primaria y sugerir qué estructuras están afectadas. Un estudio minucioso de la cabeza y el cuello comprende la evaluación de la localización primaria y la extensión de la enfermedad ganglionar. Normalmente durante la exploración inicial el otorrinolaringólogo realiza una endoscopia para identificar o confirmar la localización primaria. La mayoría de los pacientes con tumores laríngeos o faríngeos se someterá a una laringoscopia directa con biopsia para determinar la extensión de la enfermedad y descartar un segundo tumor primario. Las pruebas de imagen se consideran una parte habitual del estudio diagnóstico en los pacientes con enfermedad localmente avanzada. El objetivo de las pruebas radiológicas es definir de manera clara la extensión de la enfermedad local, identificar la diseminación ganglionar y descartar la presencia de metástasis o de un segundo tumor primario. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) pueden aportar información clínica única; por tanto, es importante hablar de la prueba radiológica apropiada con el radiólogo a fin de optimizar la estadificación y proporcionar a los clínicos la información necesaria para planificar el tratamiento.

B. Clasificación TNM

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer recoge información clínica y patológica del tamaño del tumor primario (estadio T), el tamaño, el número y la localización anatómica de los ganglios linfáticos regionales (estadio N) y la presencia de metástasis a distancia (estadio M). Cada localización anatómica en la región de la cabeza y el cuello tiene su propio sistema de estadificación T. No obstante, todas las localizaciones, salvo en el caso de los carcinomas nasofaríngeos, comparten un sistema de estadificación ganglionar común. Puesto que los carcinomas nasofaríngeos están asociados a enfermedad ganglionar extensa, se ha diseñado un sistema de estadificación N específico que es aplicable sólo a esta cohorte de pacientes.

TABLA 5-2 Sistema de estadificación TNM de los carcinomas de la cavidad bucal

Tumor primario	
TX	No puede valorarse el tumor primario
T0	No hay indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma localizado
T1	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm pero no > 4 cm
T3	Tumor > 4 cm en su mayor dimensión
T4a	Tumor que invade estructuras adyacentes (p. ej., a través del hueso cortical) hasta el músculo extrínseco profundo de la lengua, el seno maxilar y la piel de la cara
T4b	Tumor que invade el espacio masticatorio, las láminas pterigoideas o la base del cráneo, o comprime la arteria carótida interna
Ganglios linfáticos regionales	
NX	No pueden valorarse los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un único ganglio linfático ipsolateral ≤ 3 cm en su mayor dimensión
N2a	Metástasis en un único ganglio linfático ipsolateral > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsolaterales no > 6 cm en su mayor dimensión
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales no > 6 cm en su mayor dimensión
N3	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión
Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Adaptada de Edge S, Byrd DR, Compton CA (eds.). *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010, p. 37.

Basándose en los estadios T, N y M, los pacientes se agrupan en los estadios generales I a IV (tablas 5-2 y 5-3). En general, los tumores en estadios I y II son pequeños y no presentan indicios de diseminación ganglionar o a distancia. El estadio III comprende tumores primarios más grandes o con afectación precoz de los ganglios linfáticos regionales. Las lesiones en estadio IV pueden ser tumores grandes con extensión local considerable, enfermedad ganglionar extensa o metástasis a distancia. Los grupos de estadios se han creado de manera que conforme el estadio es más avanzado, el pronóstico es peor. Con el reconocimiento de que los pacientes que tienen tumores con VPH presentan una mejor supervivencia pese a la enfermedad avanzada, cabe prever cambios en la clasificación TNM.

C. Evaluación de la comorbilidad y los problemas psicosociales

La evaluación inicial está incompleta si no se realiza un estudio detallado de la

comorbilidad, del estado psicológico del paciente, de su red social de apoyo y de su nivel económico. Los pacientes con carcinoma escamoso causado por tabaquismo y consumo de alcohol con frecuencia presentan comorbilidades como enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y trastornos relacionados con el alcohol. Se han diseñado sistemas de estratificación del riesgo específicos para los pacientes con CCC a fin de evaluar el pronóstico a largo plazo a partir de dichas comorbilidades habituales. La comprensión del pronóstico a largo plazo del paciente puede ayudar a guiar las decisiones de tratamiento. Hay que determinar los hábitos tóxicos en todos los pacientes y derivar a los que presenten problemas de adicción activa para que reciban la orientación apropiada. Debe aconsejarse a los fumadores que dejen de fumar y derivarlos a servicios de apoyo apropiados. La depresión y el suicidio son habituales en los pacientes con CCC; por tanto, está indicado realizar una prueba de detección inicial y continuada de los trastornos del estado de ánimo. Los pacientes con factores de riesgo tradicionales de tabaquismo y consumo de alcohol pueden tener una red de apoyo deficiente y un nivel socioeconómico inferior, algo a valorar en el diagnóstico inicial, porque puede que haya que modificar el tratamiento según la capacidad del paciente para cumplirlo.

TABLA 5–3 Grupos de estadios para los carcinomas de la cavidad bucal, faringe, hipofaringe, laringe y senos paranasales

Estadio	Grupos
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
	T1 o T2 o T3, N1, M0
IVa	T4a, N0 o N1, M0
	T1-4a, N2, M0
IVb	T4b, cualquier N, M0
	Cualquier T, N3, M0
IVc	Cualquier T, cualquier N, M1

Adaptada de Edge S, Byrd DR, Compton CA (eds.). *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

Además de las consideraciones generales del estudio diagnóstico del CCC que se han mencionado antes, hay otras cuestiones específicas relacionadas con la salud que pueden afectar a la decisión de utilizar determinados antineoplásicos. Estas cuestiones se resumen a continuación:

1. **Función de la médula ósea.** El alcoholismo crónico, la desnutrición y la pérdida de peso relacionada con el tumor contribuyen a una incidencia significativa de déficit de folato y a la reducción de la reserva de médula ósea en muchos pacientes.

2. **Función pulmonar.** El tabaquismo importante actual o en el pasado aumenta la probabilidad de EPOC y bronquitis crónica, lo que lleva a un mayor riesgo de infección pulmonar durante el tratamiento. Además de la disminución de la reserva pulmonar, los pacientes son propensos a padecer episodios de aspiración debido a las alteraciones de la deglución y pueden tener dificultades para controlar sus secreciones.
3. **Función renal.** Los compuestos de platino se utilizan como fármacos de elección en el tratamiento del CCC. Para poder administrar estos fármacos, es necesaria una función renal inicial aceptable y una vigilancia constante de la misma. El metotrexato se excreta por vía renal, por lo que si el paciente presenta insuficiencia renal, puede acumularse, lo que lleva a una mayor toxicidad.
4. **Función hepática.** La presencia de cirrosis, independientemente de si está relacionada con el alcoholismo o con la hepatitis vírica, puede complicar el tratamiento ya que puede afectar a la capacidad para conseguir la hidratación forzada al llevar a la acumulación de líquido en el tercer espacio, como ascitis o edema. El uso sistemático de diuréticos puede agravar las alteraciones hidroelectrolíticas relacionadas con el tratamiento.
5. **Neuropatía.** Los compuestos de platino y los taxanos pueden causar neuropatía periférica o neurovegetativa. Puede aparecer hipoacusia debido a la quimioterapia o la radioterapia. Hay que realizar la prueba de detección para determinar si hay neuropatía o hipoacusia inicial y modificar el tratamiento si es necesario. Las comorbilidades asociadas a neuropatía inicial comprenden el alcoholismo y la diabetes.
6. **Fertilidad.** Todos los antineoplásicos pueden afectar a la fertilidad, ya sea de forma temporal o permanente. Los hombres que desean garantizar su capacidad reproductora tienen que realizar una donación de semen de forma precoz. En las mujeres, puede considerarse la inducción de la ovulación y la obtención y conservación de óvulos.
7. **Fármacos simultáneos.** Los antihipertensivos, los diuréticos y los fármacos que se utilizan para el control de la glucemia deben evaluarse, supervisarse y ajustarse cuidadosamente durante el tratamiento. Con frecuencia, las náuseas, los vómitos, la anorexia y reducción de la ingesta llevan a deshidratación y pérdida de peso, lo que hace que con frecuencia aparezca hipotensión arterial durante el tratamiento. Puede que haya que retirar los antihipertensivos. El uso de glucocorticoides como complemento de los antieméticos y para evitar las reacciones anafilácticas, sumado a las pautas alimentarias irregulares, dificulta el control de la glucemia. Lo mejor es hacer hincapié en una vigilancia minuciosa para evitar la hipoglucemia antes que centrarse en la hiperglucemia, que tiene menor relevancia desde el punto de vista metabólico (homeostático).

V. EVOLUCIÓN NATURAL

La evolución natural del carcinoma escamoso de cabeza y cuello puede ser bastante variable. Las tasas de crecimiento tumoral van desde la progresión lenta durante años hasta la expansión rápida con una progresión medible en cuestión de

días o semanas. Existe una correlación, aunque débil, entre el grado histológico y la tasa de crecimiento tumoral. La rapidez del crecimiento puede tener importancia en las decisiones de tratamiento, ya que los cirujanos pueden ser reticentes a operar tumores grandes de expansión rápida.

Los tumores en estadio precoz (estadios I y II) están asociados a una tasa elevada de curación. Por desgracia, la mayoría de los pacientes acude a la consulta con la enfermedad en un estadio localmente avanzado (T3, T4 o enfermedad ganglionar). Cabe destacar que la enfermedad ganglionar importante es frecuente en los pacientes con CNF y cáncer bucofaríngeo asociado al VPH. La enfermedad metastásica en el momento de la presentación es infrecuente en todos los tipos de CCC, pero puede aparecer tras el tratamiento inicial. El factor pronóstico más relacionado con la enfermedad metastásica es la extensión de la enfermedad ganglionar en el momento de la presentación. Los pacientes con enfermedad N0-N1 tienen una probabilidad inferior al 5 % de presentar metástasis a distancia, mientras que los pacientes con enfermedad ganglionar N2 o superior tienen una probabilidad de un 25 % a un 30 % de presentar diseminación a distancia posterior. Las localizaciones más frecuentes de metástasis son el pulmón, el hígado y los huesos. Las metástasis cerebrales son inusuales en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

La mayoría de las recidivas aparece a los 18 meses del tratamiento principal y el 90 % aparece a los 2 años. Los pacientes que no se curan normalmente mueren a causa del cáncer al cabo de 3 a 4 años del diagnóstico. Los pacientes que mueren por el cáncer en general experimentan un fallo local, regional y a distancia en igual proporción. Las manifestaciones características de la enfermedad terminal son anorexia, caquexia, episodios de aspiración, disnea por problemas con las secreciones u obstrucción, fístulas, úlceras bucales o cervicales, edema facial o de las estructuras mucosas, y dolor. Entre los pacientes que han sobrevivido al CCC, el riesgo de padecer un segundo tumor primario de cabeza y cuello, pulmón y esófago es considerable, con lo cual está indicada la vigilancia a largo plazo.

VI. TRATAMIENTO: CONSIDERACIONES GENERALES

El tratamiento del CCC, independientemente del tipo celular histológico o los factores causales, exige una estrategia multidisciplinaria con un equipo de clínicos con experiencia que cuente con cirujanos de cabeza y cuello, oncólogos radioterapeutas y oncólogos médicos, nutricionistas, logopedas y profesionales de la salud bucal. En colaboración con el paciente, el equipo de tratamiento tiene que llegar a un acuerdo en cuanto a: *1)* los objetivos del tratamiento, *2)* las opciones de tratamiento que cumplirán adecuadamente esos objetivos y *3)* los métodos óptimos para la aplicación y supervisión del tratamiento y el control de sus efectos secundarios. Aunque los paradigmas de tratamiento evolucionan rápidamente, a continuación se repasan los principios de tratamiento de cada una de las principales entidades clínicas:

A. Carcinoma escamoso con los factores de riesgo tradicionales de consumo de tabaco y alcohol

1. **Enfermedad en estadio precoz.** Las lesiones pequeñas sin extensión regional suelen tratarse con cirugía o radioterapia. La decisión suele tomarse

basándose en la toxicidad relativa de las opciones de tratamiento. Además, el tratamiento puede determinarse a partir de los factores médicos o sociales. Por ejemplo, puede evitarse la cirugía en los pacientes con comorbilidad importante y la radioterapia puede no ser una opción en los pacientes incumplidores con escaso apoyo social.

2. **Enfermedad localmente avanzada.** Los tumores primarios grandes y los que presentan una extensión detectable en análisis clínicos a los ganglios linfáticos (lo que se denomina «enfermedad localmente avanzada») suelen tratarse con politerapia. La politerapia puede comprender cirugía y radioterapia; quimioterapia y radioterapia, o cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con frecuencia, para un paciente determinado son razonables distintas estrategias de tratamiento. La decisión sobre qué estrategia de tratamiento se adoptará se basa: en *1)* la situación biopsicosocial del paciente; *2)* las prioridades y preferencias del paciente respecto a la funcionalidad y la estética; *3)* la pericia y la formación de los médicos responsables del paciente, y *4)* los efectos secundarios relativos del tratamiento.

   Normalmente, la enfermedad localmente avanzada se clasifica como resecable o irresecable. Los criterios de resecabilidad son difíciles de definir porque los cirujanos tienen diferentes niveles de habilidad. Además, los cirujanos tienen distintas opiniones en cuanto al equilibrio entre la realización de una intervención quirúrgica potencialmente curativa y la morbilidad a largo plazo de las resecciones extensas. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada que se someten a una resección quirúrgica primaria, con frecuencia se administra radioterapia o radioterapia con quimioterapia posquirúrgicas para eliminar la enfermedad residual.

   En un subgrupo de pacientes con enfermedad resecable, la cirugía puede implicar la pérdida de estructuras fundamentales para el habla y la deglución (p. ej., laringe o base de la lengua). En esta cohorte de pacientes, puede ser preferible una estrategia de tratamiento basada en la radioterapia en lugar de cirugía para reducir los déficits funcionales. Con frecuencia, esto se denomina «conservación de la función» o «técnica de conservación laríngea». Normalmente, los pacientes que se someten a tratamiento de conservación de la función reciben una asociación de radioterapia y quimioterapia. Por desgracia, todavía no se ha determinado la secuencia óptima de radioterapia y quimioterapia.

   Un porcentaje pequeño, aunque significativo de pacientes, presenta enfermedad irresecable. Normalmente, estos pacientes se tratan con una combinación de radioterapia y quimioterapia. Pese al uso de quimiorradioterapia agresiva, la evolución es mala en estos casos.

   Para mejorar el resultado, se utiliza el tratamiento mixto. Los resultados de interés pueden comprender: *1)* disminución de las tasas de fallo local, regional o a distancia; *2)* mejora de la supervivencia; *3)* disminución de las tasas de segundos tumores primarios, o *4)* disminución de la morbilidad del tratamiento. Durante las últimas tres décadas, los investigadores han

realizado varios ensayos clínicos que han ayudado a definir la práctica actual. Algunos de los resultados clave de estos estudios son:

- En comparación con la radioterapia prequirúrgica, la radioterapia posquirúrgica está asociada a una disminución de las complicaciones y a un mejor del control de la enfermedad local. No hay diferencias en cuanto a la supervivencia. Por tanto, los pacientes que se someten a cirugía suelen recibir radioterapia posquirúrgica.
- La quimioterapia puede incorporarse al tratamiento de varias ma neras: *1)* puede administrarse como tratamiento de inducción (antes de la cirugía o la radioterapia); *2)* puede administrarse como tratamiento complementario (después de la cirugía o la radio terapia); *3)* puede administrarse con simultaneidad a la radioterapia, o *4)* puede administrarse secuencialmente (tratamiento de inducción seguido de quimiorradioterapia simultánea).
- Ni la quimioterapia de inducción seguida de cirugía ni la quimioterapia complementaria tras la cirugía han mejorado la supervivencia.
- La quimiorradioterapia posquirúrgica mejora el control local y la supervivencia en los pacientes con alto riesgo de recidiva en comparación con la radioterapia posquirúrgica sola.
- En los pacientes con enfermedad localmente avanzada, la quimiorradioterapia simultánea mejora la supervivencia en comparación con la radioterapia sola.
- En los pacientes con cáncer laríngeo, la quimiorradioterapia simultánea mejora el control de la enfermedad local y la conservación de la laringe, pero no la supervivencia. La mejora del control local se consigue a expensas de un aumento de los efectos secundarios tardíos.

Todavía tiene que demostrarse claramente cuál es el papel de la quimioterapia de inducción antes de la quimiorradioterapia simultánea (tratamiento secuencial). Un metaanálisis ha puesto de manifiesto una pequeña mejora de la supervivencia con tres tandas de tratamiento de inducción agresivo. Estamos a la espera de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que comparan la quimiorradioterapia simultánea con el tratamiento secuencial.

Hay que destacar que el uso de la politerapia aumenta considerablemente los efectos inmediatos y tardíos del tratamiento. Los tratamientos agresivos llevan a los pacientes al límite de su tolerancia fisiológica y, en algunos casos, mucho más allá. Por tanto, debemos reconocer que los pacientes con un mal estado general y elevada comorbilidad pueden no tolerar bien la politerapia agresiva. Por ello, es importante adaptar el tratamiento al estado del paciente.

3. **Enfermedad metastásica.** Sólo un pequeño porcentaje de pacientes se presenta con enfermedad metastásica. En esta cohorte de pacientes, el tratamiento tendrá fines paliativos.

B. Carcinomas nasofaríngeos

Los CNF son en extremo sensibles a la radiación con o sin quimioterapia. Por

tanto, las estrategias basadas en la radioterapia son el pilar para el tratamiento de estos carcinomas. Además, los CNF están situados anatómicamente junto a las estructuras óseas de la base del cráneo, lo que hace que la resección quirúrgica sea difícil, por no decir imposible. Los pacientes que se presentan con enfermedad en estadio I o II suelen recibir sólo radioterapia, aunque hay quien recomendaría la adición de quimioterapia al tratamiento de todos los estadios de CNF. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada en fase III o IV deben recibir politerapia. Los datos avalan un mejor control local, la supervivencia sin enfermedad, la super-vivencia global y la supervivencia sin metástasis en los pacientes tratados con quimioterapia simultánea. El papel de la quimioterapia de inducción o complementaria todavía no se ha determinado; no obstante, un reciente metaanálisis ha confirmado una ventaja de supervivencia moderada para los pacientes que reciben quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia simultánea.

C. Carcinomas bucofaríngeos asociados al virus del papiloma humano

El tratamiento óptimo para los carcinomas bucofaríngeos asociados al VPH todavía no se ha determinado. Está claro que los tumores asociados al VPH presentan una mejor supervivencia en comparación con los tumores no asociados al VPH, sea cual sea el tipo de tratamiento. No obstante, el tabaquismo puede reducir dichos resultados. Se están diseñando sistemas de estratificación del riesgo que incorporan el estado del VPH y el tabaquismo. Actualmente, los pacientes de bajo riesgo se definen como no fumadores (menos de 10 paquetes al año) con tumores amigdalinos asociados al VPH. En esta población, la supervivencia a largo plazo es superior al 90 %; así, en esta cohorte de pacientes, los investigadores están realizando o planificando ensayos clínicos terapéuticos que reducen el tratamiento y los efectos tardíos. La comunidad médica especializada en cabeza y cuello opina de forma generalizada que es preferible una estrategia de tratamiento basada en la radioterapia que una estrategia quirúrgica. Dicho esto, los tumores pequeños pueden extirparse como parte de las pruebas diagnósticas iniciales, haciendo innecesaria de ese modo la administración de altas dosis de radiación en la faringe.

VII. TRATAMIENTO: QUIMIOTERAPIA

La respuesta prevista del carcinoma escamoso a la quimioterapia varía en función de factores pronósticos que están bien demostrados. Los factores pronósticos más relacionados con la respuesta antitumoral comprenden la edad, el estado general y el tratamiento previo. Los pacientes que se presentan con enfermedad localizada tienen una tasa de respuesta considerablemente mayor que los pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con un buen estado general tienen más probabilidades de responder que los pacientes con un estado general deficiente. Además, los pacientes con un estado general deficiente tienen más probabilidades de presentar toxicidad relacionada con el tratamiento. Cuanto más extensamente se trata un cáncer, menores son las probabilidades de que responda a la quimioterapia posterior. También se ha demostrado que los tumores resistentes a la radioterapia primaria o los tumores que recidivan rápidamente después de la radioterapia tienen un pronóstico especialmente malo.

A. Actividad de la monoterapia

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello responde moderadamente a varios antineoplásicos. Los estudios de fase II que se enumeran en la tabla 5-4 se realizaron en gran parte en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Estos pacientes suelen haber recibido tratamiento intensivo ante-riormente y su enfermedad es más quimiorresistente que en los pacientes con enfermedad localmente avanzada sin un tratamiento anterior.

1. **Cisplatino.** El cisplatino es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento del CCC. Las tasas de respuesta son parecidas a las de otros fármacos en monoterapia; no obstante, el cisplatino está asociado a una toxicidad significativa y exige medidas complementarias agresivas. Por tanto, casi nunca se utiliza en monoterapia. Con más frecuencia, se utiliza en asociación con otros fármacos en pacientes con un buen estado general en quienes es factible una pauta de tratamiento agresiva. El control óptimo de las náuseas y vómitos inmediatos y tardíos exige antieméticos agresivos como los antagonistas del receptor de 5-HT_3 y los antagonistas del receptor de neurocinina 1 (aprepitant). Una pauta habitual para mantener la diuresis consiste en: 60 mg/m^2 a 100 mg/m^2 de cisplatino i.v. cada 3 semanas precedido de 1 l a 2 l de hidratación con 12,5 g a 25 g de manitol seguido de1 l a 2 l de hidratación posplatino con manitol y/o 10 mg a 20 mg de furosemida. Es necesario reponer las pérdidas de potasio, magnesio y sodio, al igual que vigilar la hidratación.

TABLA 5-4 Tasa de respuesta a la monoquimioterapia en el CCC recurrente

Fármaco	Tasa de respuesta (%)
Metotrexato	10-50
Cisplatino	9-40
Carboplatino	22
Paclitaxel	40
Docetaxel	34
Fluorouracilo	17
Bleomicina	21
Ifosfamida	23
Vinorelbina	20
Irinotecán	21
Cetuximab	12
Gefitinib	10
En carcinoma nasofaríngeo	
Gemcitabina	13-37
Capecitabina	23
Doxorubicina	39

2. **Carboplatino.** El carboplatino administrado según un área bajo la curva

(AUC, *area under the curve*) de 5 a 6 es más fácil de administrar que el cisplatino porque no exige hidratación forzada y aparecen menos náuseas y vómitos, nefrotoxicidad, ototoxicidad y neuropatía. Se han descrito unas tasas de respuesta comparables a las del cisplatino en monoterapia, pero la mielosupresión, en concreto la trombocitopenia, puede limitar la dosis. Pueden aparecer reacciones alérgicas, especialmente tras múltiples tandas.

3. **Paclitaxel.** El paclitaxel puede administrarse en dosis elevadas cada 3 semanas (175-250 mg/m^2 durante 3 h) o en bajas dosis semanalmente (60-120 mg/m^2). Se ha descrito una tasa de respuesta del 15 % al 40 %. La pauta de dosis elevadas se asocia a un riesgo considerable de neutrocitopenia, neuropatía y reacciones alérgicas.
4. **Docetaxel.** El docetaxel suele administrarse en dosis de 75 mg/m^2 a 100 mg/m^2 i.v. durante 1 h cada 3 semanas o de 30 mg/m^2 a 40 mg/m^2 i.v. durante 1 h semanalmente. La neuropatía puede ser menor que con el paclitaxel, pero la astenia puede ser mayor con la pauta de altas dosis. Puede aparecer edema tisular con las dosis altas; por tanto, está indicada la profilaxis con corticoesteroides.
5. **Metotrexato.** Una pauta de monoterapia habitual es la administración de metotrexato a dosis de 40 mg/m^2 a 60 mg/m^2 i.v. durante 15 min cada semana. El aumento de la dosis puede incrementar las tasas de respuesta, pero va acompañado de una mayor toxicidad y no mejora la supervivencia. Las náuseas de mínimas a moderadas y los escasos efectos secundarios inmediatos importantes hacen que este tratamiento se tolere bien y sea fácil de supervisar. Pueden aparecer respuestas al cabo de 1 o 2 semanas de tratamiento, pero normalmente se necesitan de 4 a 8 semanas de tratamiento, de modo que hay que tener paciencia antes de abandonar esta pauta.
6. **Cetuximab.** Los receptores del factor de crecimiento epidérmico están sobreexpresados en el 90 % de los TCC. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores del factor de crecimiento epidérmico, bloqueando de ese modo la señal de proliferación. La Food and Drug Administration de Estados Unidos ha aprobado el cetuximab para el tratamiento de la enfermedad metastásica y la enfermedad irresecable en que ha fracasado el tratamiento anterior basado en el platino y como radiosensibilizante. La pauta de referencia empieza con una dosis de carga de cetuximab de 400 mg/m^2 i.v. durante 2 h seguida de dosis semanales de 250 mg/m^2 i.v. durante 1 h. Se han observado tasas de respuesta de hasta el 10 % entre pacientes con enfermedad metastásica o recurrente. Los efectos secundarios habituales son exantema cutáneo, hipomagnesemia y diarrea. Las reacciones anafilácticas, aunque son poco frecuentes, pueden ser graves. Hay que destacar que las reacciones anafilácticas son más frecuentes en zonas del sudeste de Estados Unidos, donde las tasas alcanzan hasta un 20 %.
7. **Fluorouracilo.** El fluorouracilo se tolera bien y tiene una actividad comparable a la del cisplatino y otros fármacos en monoterapia. En la mayoría de los casos se administra mediante infusión continua durante 4 o 5

días. Es un irritante vascular en concentraciones altas y, por tanto, para las infusiones prolongadas, acostumbra a colocarse una vía venosa o un dispositivo de acceso central. Aunque es apropiado para su uso en monoterapia, se utiliza con mucha frecuencia asociado a otros fármacos.

8. **Ifosfamida.** La ifosfamida se administra en dosis de 1 000 mg/m^2 y día a lo largo de 2 h durante 4 días cada 3 a 4 semanas y genera unas tasas de respuesta del 20 % al 40 %. La necesidad de proporcionar protección de las vías urinarias con mesna 200 mg/m^2 antes y 400 mg/m^2 después de la administración de ifosfamida hace que esta pauta de monoterapia sea incómoda de administrar.
9. **Bleomicina.** La bleomicina tiene una actividad comparable a la de otros fármacos sin mielosupresión ni náuseas asociadas. Se administra en una dosis de 10 U/m^2 a 20 U/m^2 i.m. o i.v. y puede administrarse semanalmente, cada 2 semanas o 5 días al mes. Con frecuencia se observa toxicidad pulmonar. A menudo las respuestas son muy breves.
10. **Gemcitabina.** La gemcitabina administrada en dosis de 1 000 mg/m^2 semanalmente tiene actividad en el CNF y se tolera bien.
11. **Antraciclinas.** La doxorubicina y la mitoxantrona son útiles en el CNF, que es muy sensible a múltiples fármacos; muchos pacientes son jóvenes y presentan un buen estado general, de modo que con frecuencia toleran múltiples pautas de tratamiento secuenciales y responden a ellas. Estos fármacos son útiles en este contexto.

B. Poliquimioterapia: enfermedad metastásica (tabla 5-5)

De modo parecido a la monoterapia, la mayoría de las nuevas pautas de quimioterapia se desarrollaron inicialmente en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente. En teoría, el uso de múltiples fármacos con actividad aditiva o sinérgica y sin toxicidad solapada debería mejorar el resultado. No obstante, en la población de pacientes con CCC resultó difícil confirmar esta teoría durante muchas décadas. Los estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 demostraron que la poliquimioterapia aumentaba las tasas de respuesta, pero no mejoraba la supervivencia en comparación con la monoterapia. La mediana de supervivencia fue corta (6-9 meses) y similar entras las diferentes pautas de tratamiento. Sólo con la adición del fármaco dirigido cetuximab, los investigadores pudieron identificar una pauta de quimioterapia combinada que mejoraba claramente la supervivencia. El ensayo clínico EXTREME comparó el cisplatino y fluorouracilo con el cisplatino, el fluorouracilo y el cetuximab. El tratamiento triple se asoció a un aumento notable de la supervivencia. Este estudio demostró con claridad el papel crucial del cetuximab en el tratamiento de los pacientes con CCC metastásica o recurrente. Se han descrito otras pautas de poliquimioterapia menos tóxicas que contienen cetuximab; no obstante, faltan ensayos clínicos aleatorizados comparativos. Se han investigado otros fármacos dirigidos y estamos a la espera de los resultados de los ensayos clínicos de fase III para determinar su eficacia clínica. Puesto que la toxicidad suele ser mayor con la politerapia, la opinión general es que estas pautas son más apropiadas para los pacientes con un estado general de 0 o 1 en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group. A continuación se

enumeran las pautas de poliquimioterapia más utilizadas.

TABLA 5-5 Tasa de respuesta a la poliquimioterapia en el CCC recurrente

Fármaco	Tasa de respuesta aproximada (%)
Cisplatino/fluorouracilo	25-40
Carboplatino/fluorouracilo	26
Cisplatino/paclitaxel	28-35
Cisplatino/docetaxel	42
Cisplatino/cetuximab	26
Metotrexato/bleomicina/cisplatino	48
Paclitaxel/ifosfamida/carboplatino	55
En carcinoma nasofaríngeo	
Gemcitabina/paclitaxel	41

1. **Cisplatino y fluorouracilo.** Se administra cisplatino en dosis de 75 mg/m^2 a 100 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 4 h el día 1 y fluorouracilo en una dosis de 600 (mg/m^2)/día a 1 000 (mg/m^2)/día mediante infusión continua durante 96 h a 120 h. Se requiere hidratación forzada, antieméticos potentes y una vigilancia atenta para detectar alteraciones hidroelectrolíticas, mucositis, deshidratación y citopenias. Recientemente se ha observado que esta pauta se acompaña de unas tasas considerables de neutrocitopenia y que el filgrastim y la profilaxis antibiótica pueden ser útiles para estos pacientes. Cuando se emplea esta pauta durante o tras la radioterapia anterior, el fluorouracilo sólo se administra durante 4 días (96 h de infusión continua) debido a la mayor toxicidad cutánea y sobre la mucosa en ese contexto.
2. **Cisplatino, fluorouracilo y cetuximab.** Se administra cetuximab en una dosis inicial de 400 mg/m^2 seguida de 250 mg/m^2 semanalmente durante un máximo de seis tandas de cisplatino cada 3 semanas en una dosis de 100 mg/m^2 i.v. el día 1 y fluorouracilo en una dosis de 1 000 mg/m^2 en infusión continua durante los primeros 4 días de cada tanda. El cetuximab se administra hasta la progresión o la aparición de toxicidad inaceptable.
3. **Carboplatino y fluorouracilo.** Se administra carboplatino en una dosis de 300 mg/m^2 i.v. el día 1 y fluorouracilo en una dosis de 100 mg/m^2 y día mediante infusión continua durante 4 días para la enfermedad recurrente, con unas tasas de respuesta y supervivencia comparables a las del cisplatino y el fluorouracilo. La pauta de referencia para la quimiorradioterapia simultánea en el cáncer bucofaríngeo consiste en carboplatino en una dosis de 70 (mg/m^2)/día i.v. durante 4 días y fluorouracilo en una dosis de 600 mg/m^2 y día mediante infusión continua (96 h) durante 4 días. Estas pautas de carboplatino son anteriores al uso de la fórmula de Calvert, pero corresponden más o menos a un AUC de 5 y un AUC de 1,25,

respectivamente.

4. **Cisplatino y paclitaxel.** Se observó que la administración de cisplatino en dosis de 60 mg/m^2 i.v. y paclitaxel en dosis de 135 mg/m^2 a 175 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas era equivalente a las pautas de fluorouracilo en los pacientes con enfermedad recurrente. La dosis más baja de paclitaxel se toleraba mejor. Es necesaria una vigilancia minuciosa para detectar la aparición de neuropatía.
5. **Carboplatino y paclitaxel (cada 3 semanas).** La administración de carboplatino i.v. según un AUC de 6 y paclitaxel en una dosis de 175 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas es una pauta de politerapia muy utilizada con resultados parecidos.
6. **Carboplatino y paclitaxel (semanalmente).** La administración de carboplatino i.v. según un AUC de 2 el día 1 y paclitaxel en una dosis de 135 mg/m^2 i.v. el día 1 semanalmente durante 6 semanas o 60 mg/m^2 durante 9 semanas es una pauta ambulatoria simple con una tasas de respuesta aceptables y una toxicidad mínima. Se observa neutrocitopenia en el 18 % de los pacientes, pero la neutrocitopenia febril es poco frecuente.
7. **Cisplatino y docetaxel.** Cisplatino en una dosis de 75 mg/m^2 i.v. y docetaxel en una dosis de 75 mg/m^2 i.v., ambos el día 1, cada 3 semanas. Con esta pauta frecuentemente aparece neutrocitopenia.
8. **Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo.** Se administra docetaxel en una dosis de 75 mg/m^2 i.v. el día 1, cisplatino en una dosis de 100 mg/m^2 i.v. el día 1 y fluorouracilo en una dosis de 1 000 (mg/m^2)/día i.v. los días primero a cuarto (infusión continua durante 96 h) cada 3 semanas durante tres tandas. A partir de los resultados del estudio TAX 324, esta pauta se ha convertido en un tratamiento muy utilizado para los pacientes con enfermedad avanzada y un buen estado general. Esta pauta exige la administración de profilaxis con fluoroquinolonas.
9. **Paclitaxel, ifosfamida y cisplatino o carboplatino** es un tratamiento triple con actividad elevada que se tolera bien pero que exige un buen estado general y apoyo con filgrastim.

C. Quimioterapia como radiosensibilizante

La administración simultánea de quimioterapia y radioterapia ha mejorado los resultados en distintas situaciones clínicas. Éstas comprenden los carcinomas nasofaríngeos localmente avanzados, los tumores avanzados irresecables, la conservación de órganos en el cáncer laríngeo localmente avanzado y la base de la lengua y los pacientes con alto riesgo postoperatorio. Por tanto, la quimiorradioterapia simultánea se acepta como opción habitual para estos pacientes. Un metaanálisis ha puesto de manifiesto que la adición de quimioterapia simultáneamente a la radioterapia se traduce en una mejora absoluta de la supervivencia del 4 % al 8 %, lo que equivale a una reducción del 12 % al 19 % del riesgo de muerte, posquirúrgica o no posquirúrgica. Aunque se han evaluado numerosas pautas en estas situaciones, el fármaco más estudiado es el cisplatino en altas dosis. Se han examinado otras pautas de quimiorradioterapia con un fármaco

único y con múltiples fármacos y se ha observado que son mejores que la radioterapia sola. Por desgracia, no existen datos comparativos para definir la eficacia y la toxicidad relativas de estas pautas. Hay que destacar que la adición de quimioterapia simultánea a la radioterapia está asociada a un considerable aumento de los efectos secundarios inmediatos y tardíos del tratamiento. Normalmente, el efecto secundario limitante de la dosis es la mucositis bucal grave. Hay que sopesar el aumento de la toxicidad y la mejora de los resultados en cada paciente. A continuación, figuran las pautas simultáneas que se utilizan habitualmente.

1. **Cisplatino** en una dosis de 100 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 4 h cada 21 días durante la radioterapia.
2. **Cetuximab** en una dosis de carga de 400 mg/m^2 i.v. el día 1 seguida de 250 mg/m^2 i.v. semanalmente durante la radioterapia.
3. **Cisplatino y fluorouracilo.** Cisplatino en una dosis de 60 mg/m^2 a 75 mg/m^2 i.v. el día 1 y fluorouracilo en una dosis de 600 (mg/m^2)/día a 1 000 (mg/m^2)/día durante 4 días mediante infusión continua durante 96 h los días 1 y 29.
4. **Carboplatino y fluorouracilo.** El carboplatino en una dosis de 70 (mg/m^2)/día i.v. al día durante 4 días y el fluorouracilo en una dosis de 600 (mg/m^2)/día durante 4 días mediante infusión continua (96 h) es una pauta habitual los días 1 y 29.
5. **Hidroxiurea y fluorouracilo.** Hidroxiurea en dosis de 1 000 mg v.o. cada 12 h hasta 11 dosis y fluorouracilo en dosis de 800 (mg/m^2)/día durante 5 días en infusión i.v. durante 120 h. Se repite cada 14 días en cinco tandas simultáneamente a la radioterapia durante 5 días cada 14 días.
6. **Cisplatino y paclitaxel.** Cisplatino en dosis de 20 mg/m^2 semanalmente y paclitaxel en dosis de 30 mg/m^2 semanales durante la radioterapia fraccionada habitual.
7. **Paclitaxel** en una dosis de 20 mg/m^2 a 40 mg/m^2 administrada durante 1 h semanalmente durante la radioterapia.
8. La **pauta de paclitaxel, hidroxiurea y fluorouracilo** puede administrarse en semanas alternas durante la quimiorradioterapia simultánea.

D. Poliquimioterapia: tratamiento posquirúrgico complementario

La quimioterapia combinada también se ha estudiado en el contexto posquirúrgico. En pacientes con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado, un estudio de vigilancia comparó la radioterapia sola con la radioterapia con quimioterapia simultánea utilizando cisplatino en una dosis de 100 mg/m^2 los días 1, 22 y 43 seguido de tres tandas de cisplatino y fluorouracilo. Los resultados pusieron de manifiesto una mejora notable del resultado en los pacientes que recibieron politerapia. Los críticos de este ensayo clínico sostienen que es imposible determinar la contribución relativa de los componentes simultáneo y posquirúrgico de las pautas de politerapia. Además, un elevado porcentaje de pacientes no pudo terminar los tres tandas previstas de quimioterapia posquirúrgica debido a un exceso de toxicidad. No obstante, esta pauta sigue siendo una opción de tratamiento habitual para los pacientes con un carcinoma nasofaríngeo localmente

avanzado. En el contexto posquirúrgico, los estudios no han demostrado que la quimioterapia sea beneficiosa. Se han realizado pocos estudios de la quimioterapia posquirúrgica tras la radioterapia definitiva.

E. Poliquimioterapia: tratamiento de inducción

Las pautas de poliquimioterapia se han estudiado exhaustivamente como tratamiento de inducción antes de la radioterapia o la cirugía radical. El papel de la quimioterapia de inducción es una de las cuestiones más debatidas en relación con el tratamiento del CCC y ha dividido a la comunidad médica especializada en cabeza y cuello. Una exposición detallada del estado actual de la quimioterapia de inducción en el tratamiento del CCC excede el objetivo de esta obra; no obstante, a continuación se presenta un repaso de los conceptos fundamentales y la orientación actual de la investigación.

El interés en la poliquimioterapia de inducción surgió a raíz de la observación de que las tasas de respuesta en los pacientes sin tratamiento anterior son sumamente altas. Está claro y es la opinión general que la quimioterapia de inducción antes de la resección quirúrgica no supone ninguna ventaja. No obstante, todavía hay que dilucidar los datos relativos a la quimioterapia de inducción antes de la radioterapia.

La quimioterapia de inducción seguida de radioterapia se ha estudiado en dos poblaciones distintas: los pacientes con enfermedad localmente avanzada (que puede subdividirse en resecable e irresecable) y los pacientes con conservación de la laringe. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada, el criterio principal de valoración de interés es la supervivencia global. En los pacientes con tumores laríngeos e hipofaríngeos, el criterio principal de valoración de interés es la conservación de la función. Por desgracia, nuestros métodos para evaluar la conservación de la función en ensayos clínicos aleatorizados amplios son limitados. Normalmente, la pérdida de la función se define como una laringectomía o la dependencia de una sonda de alimentación. Estas medidas de la funcionalidad son burdas y poco sensibles, y no tienen en cuenta los déficits clínicamente significativos pero menos manifiestos.

La interpretación de los ensayos clínicos de inducción se ha visto complicada por tres avances importantes realizados en nuestra comprensión del tratamiento del CCC: *1)* la reciente aceptación de la quimiorradioterapia simultánea como estrategia de tratamiento de referencia para mejorar los resultados en varias situaciones clínicas; *2)* el reconocimiento de que la quimiorradioterapia simultánea está asociada a un aumento de los efectos secundarios tardíos y a déficits funcionales considerables, y *3)* el reconocimiento de que los tumores bucofaríngeos localmente avanzados asociados al VPH tienen un resultado excelente.

VIII. CUIDADOS COMPLEMENTARIOS

A. Sistemas de apoyo

El tratamiento del CCC requiere mucho tiempo, es complejo y no está exento de complicaciones. Exige un paciente cumplidor y dispuesto a colaborar, además de un correcto sistema de apoyo. El sistema de apoyo está integrado por los cuidadores del paciente, que normalmente son una red de familiares y amigos, así

como el equipo sanitario. Antes de iniciar el tratamiento, es importante informar al paciente y a los cuidadores de los efectos secundarios previstos y su posible impacto sobre la capacidad del paciente para realizar las actividades cotidianas. En colaboración con el equipo sanitario, el paciente tiene que identificar a las personas que le prestarán apoyo en caso necesario. Las cuestiones específicas que deben comentarse comprenden: *1)* la cobertura del seguro (incluida la cobertura dental y farmacéutica); *2)* la situación en la que vive el paciente (sin techo, vive solo o vive con otras personas); *3)* los apoyos sociales (capacidad y buena disposición de los cuidadores para prestar apoyo físico y emocional); *4)* las cuestiones económicas (con una conversación específica sobre la capacidad para cubrir los gastos domésticos durante el tratamiento), y *5)* las cuestiones laborales (el impacto del cáncer sobre la situación laboral del paciente y los cuidadores). Es importante identificar a los pacientes con recursos extremadamente limitados para planificar de manera adecuada los cuidados continuados y guiar las decisiones de tratamiento.

El equipo sanitario debe estar integrado por médicos, personal de enfermería, nutricionistas, logopedas y terapeutas de la deglución, fisioterapeutas y asistentes sociales cualificados para hacer frente a los desafíos únicos a los que se enfrentan los pacientes con CCC y sus cuidadores. Puesto que las necesidades de cuidados del paciente pueden cambiar con el paso del tiempo, es necesaria una evaluación frecuente y constante.

B. Nutrición

Debido a la proximidad anatómica de estructuras de importancia fundamental para la alimentación normal, el CCC y su tratamiento pueden tener un impacto enorme sobre la ingesta. La desnutrición está asociada a un deterioro de la cicatrización, un aumento de la toxicidad del tratamiento y una disminución de la supervivencia. Por tanto, es importante identificar y tratar las carencias nutritivas de manera proactiva y agresiva. En la tabla 5-6 se presentan los factores que predisponen a una reducción de la ingesta y a la pérdida de peso. En el momento del diagnóstico y periódicamente a partir de entonces, un dietista que esté familiarizado con los problemas a los que se enfrentan los pacientes con CCC realizará una evaluación nutricional del paciente. Esta evaluación debe comprender los antecedentes de pérdida de peso, la evaluación del aporte de nutrientes y la identificación de los obstáculos para un aporte nutricional satisfactorio. Hay que identificar las causas tratables de la disminución del aporte calórico e iniciar las intervenciones apropiadas.

La vigilancia y la educación constantes son fundamentales y comprenden la determinación del peso, la evaluación de la hidratación y el asesoramiento sistemático por un dietista. Los dietistas también garantizan una nutrición satisfactoria cuando los pacientes pasan de la alimentación enteral a la oral.

TABLA 5-6 Factores que predisponen a una reducción de la ingesta y a la pérdida de peso

Problema	Consecuencia	Intervención
Mucositis	Dolor Odinofagia Tumefacción (edema)	Analgésicos Corticoesteroides (si están indicados)
Xerostomía	Reducción de la formación del bolo alimenticio Ausencia de lubricación para facilitar la deglución	Tomar sorbos de líquido con las comidas Evitar alimentos secos
Pérdida de dientes	Incapacidad para masticar la comida	Asesoramiento dietético sobre la dieta blanda y líquida Prótesis dentales cuando sea apropiado
Moco espeso	Náuseas Alteración de la deglución	Mucolíticos Sustancias desecantes Hidratación Aire humidificado Maniobras posturales en reposo
Náuseas y vómitos	Reducción de la ingesta	Antieméticos
Anorexia	Reducción del apetito	Estimulantes del apetito (p. ej., acetato de megestrol)
Caquexia	Alteraciones metabólicas que se traducen en atrofia muscular	Ninguna

También hay que destacar que las secuelas del tratamiento del CCC pueden llevar a adaptaciones alimentarias de carácter permanente. Por ejemplo, muchos pacientes sufren xerostomía, que altera la capacidad para ingerir alimentos secos como el pan. Los pacientes desdentados pueden tener dificultades para ingerir una cantidad suficiente de proteínas. Las adaptaciones alimentarias pueden predisponer a la aparición de carencias nutricionales a largo plazo que pueden afectar a la salud general del paciente. La evaluación alimentaria periódica y la orientación constante de los pacientes que han sobrevivido al cáncer es un elemento necesario del mantenimiento de la salud.

C. Mucositis

La radioterapia y determinados antineoplásicos pueden provocar mucositis. La mucositis es una inflamación generalizada de la mucosa y las partes blandas subyacentes. Las manifestaciones mucosas clásicas son eritema, úlcera y formación de seudomembranas. La mucositis asociada a la quimioterapia sistémica tiene un carácter cíclico. El sistema de clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 de la mucositis está disponible en Internet en http://ctep.cancer.gov/protocol-Development/electronic_applications/ctc.htm. El

patrón de aparición y resolución de la mucositis depende del tratamiento. Con las pautas de quimioterapia que se administran en tandas de 3 semanas, la mucositis suele aparecer de 7 a 10 días después de la administración y resolverse de 5 a 7 días después. Con las pautas de quimioterapia administradas cada semana, los síntomas mucosos suelen intensificarse lentamente con el paso del tiempo y desaparecer cuando la dosis de quimioterapia se reduce o no se administra. La mucositis asociada a radiación aparece de 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento. Los síntomas suelen alcanzar el nivel máximo al cabo de 5 a 7 semanas, aunque de manera esporádica los pacientes notarán un empeoramiento tras concluir el tratamiento. La resolución de la mucositis provocada por la radiación puede llevar de 4 a 12 semanas. Algunos pacientes presentan ulceración sintomática persistente durante largos períodos. Cabe destacar que la incidencia de la mucositis de grado 3 a 4 pasa del 25% al 35 % con la radioterapia sola al 40% al 100 % con la quimioterapia simultánea. El tratamiento de la mucositis de explica en el capítulo 26.

D. Disfagia y aspiración

La deglución es una función compleja que exige que la musculatura, la dentición, la vasculatura y el sistema nervioso estén intactos. La afectación de cualquiera de estos componentes puede traducirse en la alteración de la función de la deglución. Por tanto, la disfunción de la deglución es uno de los efectos inmediatos y tardíos habituales y devastadores del tratamiento. La disfagia provocada por la cirugía es consecuencia de las alteraciones estructurales debidas a la extirpación de tejido y a la sensibilidad alterada a causa de los nervios seccionados transversalmente. Cuando aparece de manera inmediata, la disfagia provocada por la radioterapia es consecuencia del edema y la mucositis dolorosa. A largo plazo, la radioterapia lleva a la aparición de tejidos contraídos o fibróticos inelásticos que no pueden funcionar con normalidad. Cabe destacar en particular que la radioterapia puede provocar estenosis esofágica superior. La disfagia provocada por estenosis puede tratarse satisfactoriamente mediante dilatación con balón.

Para optimizar la función deglutoria es importante la participación de los logopedas al principio del tratamiento. Los profesionales sanitarios también deben conocer los signos y síntomas que pueden indicar aspiración, que exige una rápida derivación y evaluación. Éstos comprenden tos o carraspera durante o tras la deglución. Otras indicaciones para realizar una evaluación logopédica comprenden la regurgitación nasal, el babeo, la presencia de comida en la cara interna de la mejilla y la comida atrapada en la garganta. El papel del logopeda consiste en: *1)* identificar las alteraciones de la deglución, *2)* recomendar pruebas adicionales, *3)* diseñar un plan de tratamiento (que incluya la educación y el tratamiento de la deglución), *4)* ayudar a los dietistas a crear una dieta adecuada pero segura y *5)* descartar la aspiración significativa. Los métodos instrumentales habituales para evaluar la función de la deglución comprenden la esofagografía modificada y la exploración con endoscopio flexible de la seguridad de la deglución.

Como se ha comentado antes, la disfagia puede tener como resultado adaptaciones alimentarias y pérdida de peso a causa de un aporte calórico insuficiente. Además, la disfagia puede traducirse en aspiración. La aspiración

acarrea riesgo de toxicidad pulmonar a corto y largo plazo. A corto plazo, la aspiración puede llevar a neumonía; en los pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora activa, la neumonía por aspiración está asociada a una alta tasa de morbimortalidad. A largo plazo, la aspiración puede llevar a fibrosis pulmonar y afectación respiratoria. Cabe destacar que la microaspiración puede simular metástasis pulmonares.

E. Xerostomía y cuidados dentales

Los malos resultados de salud bucal son uno de los principales efectos tardíos del tratamiento del CCC. Esto está en gran parte relacionado con la xerostomía provocada por la radiación.

Es importante realizar una evaluación dental inicial en todos los pacientes que van a someterse a tratamiento por CCC, especialmente los que recibirán radioterapia. Hay que instruir con exhaustividad a los pacientes acerca de la higiene bucal y las estrategias de prevención para evitar la caries dental provocada por la radiación. La higiene bucal debe comprender el uso de tratamientos con flúor en concentraciones que exigen receta médica, porque se ha demostrado de manera sistemática que el flúor tiene la capacidad de reducir de manera considerable los efectos adversos dentales tardíos. Además, los pacientes que van a recibir radioterapia tienen que someterse a la extracción de los dientes no viables como mínimo de 10 a 14 días antes del inicio del tratamiento. Esto proporcionará un período suficiente para la cicatrización. Como profesionales sanitarios, nuestra función es evaluar el cumplimiento de las pautas de higiene dental y derivar al paciente a un especialista en salud bucal si se detectan problemas.

F. Linfedema y fibrosis

La cirugía y la radioterapia pueden dañar las partes blandas de la región de la cabeza y el cuello con el linfedema (acúmulo de líquido linfático) y la fibrosis resultantes. En los sistemas de clasificación actuales, el linfedema y la fibrosis se dan en un continuo con la fibrosis, que se considera la fase terminal del daño tisular. El linfedema y la fibrosis pueden ir acompañados de inflamación crónica; la lesión puede ser persistente y perpetuarse, lo que se traduce en toxicidad tardía. Generalmente, el linfedema y la fibrosis pueden caracterizarse por la afectación de estructuras externas (cuello y hombros) o internas (faringe y lengua). La pérdida asociada de función puede ser grave. La identificación y el tratamiento precoces por parte de un fisioterapeuta con experiencia en el linfedema y el tratamiento de las heridas son de importancia fundamental.

El trismo es una de las manifestaciones más habituales y problemáticas de la fibrosis. Está causado por la cirugía o la radioterapia que afectan a la articulación mandibular y los músculos de la masticación. Se caracteriza por una reducción del movimiento de la mandíbula, limitando de ese modo la abertura de la cavidad bucal. Cuando el trismo es grave, los pacientes tienen problemas con la ingesta de alimentos sólidos, con la higiene dental y con intervenciones como la intubación. Normalmente, el trismo aparece 1 año después de finalizarse el tratamiento y es de carácter progresivo. La fisioterapia agresiva puede detener la progresión de los síntomas; no obstante, la reversión de los síntomas establecidos es limitada.

G. Alteraciones metabólicas

Los pacientes con CCC están sujetos a una serie de alteraciones metabólicas. En primer lugar, la radioterapia en la glándula tiroidea puede traducirse en una pérdida gradual de la función. El hipotiroidismo, que se calcula que aparece en el 25 % al 50 % de los pacientes que reciben dosis superiores a 6 000 cGy en la glándula tiroidea, puede aparecer años después de la finalización del tratamiento. Se recomienda realizar las pruebas habituales de la función tiroidea, especialmente en los pacientes con síntomas indicativos de hipotiroidismo.

Los pacientes con CCC terminal pueden presentar hipercalcemia humoral asociada al cáncer. Aunque los cálculos varían mucho, hasta el 23 % de los pacientes con CCC avanzado recurrente manifestarán hipercalcemia antes de morir. Se utiliza el tratamiento habitual con hidratación, diuresis salina y bisfosfonatos.

IX. PREVENCIÓN DE UN SEGUNDO CÁNCER PRIMARIO

Los pacientes que han sobrevivido a un CCC con los factores de riesgo tradicionales de tabaquismo y consumo de alcohol tienen riesgo de presentar segundos tumores primarios. La mayoría de estos tumores afectan al aparato aerodigestivo superior. Se ha planteado la hipótesis de que esto está relacionado en parte con el efecto local carcinógeno de la exposición al tabaco y al alcohol. Por tanto, dejar de fumar y de beber alcohol son medidas complementarias importantes del cuidado de estos pacientes. Se han evaluado fármacos quimioprofilácticos para determinar su capacidad para evitar la aparición de segundos tumores primarios. Aunque se ha demostrado que la isotretinoína (13-*cis*-ácido retinoico) en dosis de 1 mg/kg a 2 mg/kg evita la aparición de segundos tumores primarios en los pacientes con CCC, la supervivencia no mejora y el efecto desaparece cuando se suspende el tratamiento. Aunque faltan datos, el uso generalizado de la vacunación contra la infección por el VPH puede llevar a una disminución de los tumores asociados a este virus.

Lecturas recomendadas

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:92–98.

Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science meeting, November 9-10, 2008, Washington DC. *Head Neck.* 2009;31:1393–1422.

Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16:1310–1317.

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck.* 2005; 27:843–850.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567–578.
Brizel DM, Albers ME Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1998;338:1798–1804.
Brosky M. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol.* 2007;5:215–225.
Chambers MS, Garden A, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck.* 2004;26:796–807.
Chan ATC. Head and neck cancer: treatment of nasopharyngeal cancer. *Annals of Oncology.* 2005;16(Supplement 2):ii265–268.
Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006;24:2659–2665.
Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937–1944.
Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3971–3977.
Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:69–76.
Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685–1690.
Edge SE, Byrd DR, Compton CA (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* 2006;24:2606–2611.
Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091–2098.
Forastiere AA, Ang K, Brizel D, et al. Head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:316–391.
Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1245–1251.
Forastiere AA, Trotti A, Pfister DG, Grandis JR. Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. *J Clin Oncol.* 2006;24:2603–2605.
Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy

Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004;22:2856– 2864.

Gillison M, Koch W, Carbone R. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:709–720.

Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:3562– 3567.

Hitt R, López-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8636–8645.

Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer.* 2005;93:1117–1121.

Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:890–899.

Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol.* 2007;5(9 Suppl 4):13–21.

Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Semin Radiat Oncol.* 2009; 19(1):35–42.

Murphy BA, Gilbert J, Cmelak A, Ridner SH. Symptom control issues and supportive care of patients with head and neck cancers. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5(10):807– 822.

Murphy BA, Gilbert J, Ridner SH. Systemic and global toxicities of head and neck treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(7):1043–1053.

Murphy BA, Ridner S, Wells N, Dietrich M. Quality of life research in head and neck cancer: a review of the current state of the science. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;62(3):251–267.

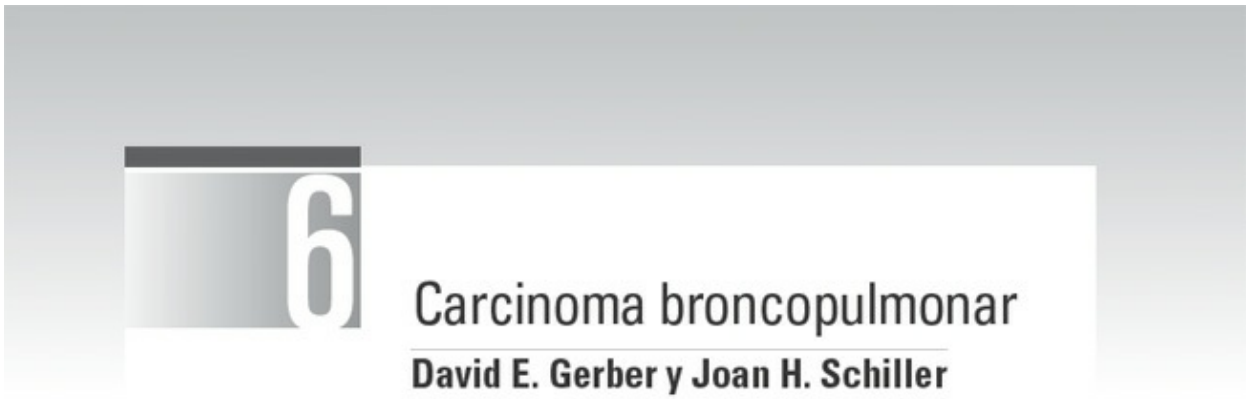
Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1705–1715.

Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, et al. Development of a new head and neck can cer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1172–1179.

Pignon JP, Le Maitre A, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2007;69(2):112–114.

Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4–14.

Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3693–3704.
Shah KM, Young LS. Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:982–988.



6 Carcinoma broncopulmonar

David E. Gerber y Joan H. Schiller

El carcinoma broncopulmonar causa más de 165 000 muertes cada año en Estados Unidos. Esta cifra representa una tercera parte de las muertes por cáncer y supera al número de muertes por cáncer de mama, colon y próstata juntos. Puesto que con frecuencia los tumores son asintomáticos en sus estadios iniciales y no existe ninguna estrategia de eficacia probada para la detección radiológica, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presenta un estadio avanzado de la enfermedad. Aproximadamente el 85% de los casos se clasifica histológicamente como cáncer no microcítico de pulmón (CNMP), de los cuales el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el carcinoma macrocítico son los principales subtipos. El cáncer microcítico de pulmón (CMP) representa el 15% restante de casos. La biología, la estadificación y el tratamiento del CMP difieren considerablemente respecto al CNMP. Por tanto, estos dos grupos se tratan de forma independiente en dos apartados distintos.

I. ETIOLOGÍA

El carcinoma broncopulmonar es predominantemente una enfermedad de fumadores. El 85% de los carcinomas broncopulmonares aparece en fumadores activos o exfumadores y se calcula que otro 5% de los casos aparece como consecuencia de la exposición pasiva al humo del tabaco. El humo del tabaco provoca un aumento de la incidencia de los cuatro tipos histológicos de carcinoma broncopulmonar, aunque el adenocarcinoma (especialmente la variante bronquioloalveolar) también aparece en no fumadores. Otros factores de riesgo de carcinoma broncopulmonar comprenden la exposición al amianto o al radón. Los factores familiares como los polimorfismos en los sistemas enzimáticos hepáticos que metabolizan los carcinógenos también pueden tener importancia en la determinación de la propensión de una persona a padecer carcinoma broncopulmonar.

II. BIOLOGÍA MOLECULAR

Numerosas alteraciones genéticas se han asociado a los tumores de pulmón. Las más frecuentes son la activación o sobreexpresión de la familia de oncogenes *myc* en el CMP y el CNMP y del oncogén *KRAS* en el CNMP, especial-mente el adenocarcinoma. Se ha observado la inactivación o deleción de los antioncogenes

p53 y del retinoblastoma y de un antioncogén situado en el cromosoma 3p (el gen *FHIT*) en el 50% al 90% de los pacientes con CMP. Las anomalías en los antioncogenes p53 y 3p se asocian a un 50% al 70% de los casos de CNMP. La mutación del oncogén *KRAS* es más frecuente en los fumadores, las personas con adenocarcinoma y las personas con tumores poco diferenciados. También está asociada a un peor pronóstico.

Recientemente se han identificado alteraciones en la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), lo que ha convertido al EGFR en un objetivo molecular atractivo para el tratamiento contra el cáncer. El EGFR se expresa o sobreexpresa en la mayoría de los CNMP. La unión del ligando al dominio extracelular del EGFR provoca la dimerización del receptor, lo que a su vez activa un dominio de tirosina cinasa intracelular. La autofosforilación del receptor desencadena una cascada de fenómenos de transducción de la señal que conducen a proliferación celular, inhibición de la apoptosis, angiogenia e invasión; todo lo anterior se traduce en el crecimiento y la diseminación del tumor. Los fármacos de acción selectiva contra el EGFR comprenden los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), como el gefitinib y el erlotinib, y los anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-EGFR, como el cetuximab y el panitumumab. Los tumores que presentan mutaciones activadoras del gen *EGFR*, que hacen que el cáncer sea sumamente dependiente del EGFR para su proliferación y supervivencia, con frecuencia tienen unas respuestas espectaculares y mantenidas a los ITC del EGFR. Rara vez se observan muta ciones de *KRAS* y *EGFR* en el mismo tumor.

Todavía más recientemente, se han identificado anomalías en el gen de la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK, anaplastic lymphoma kinase)* en un subgrupo de carcinomas broncopulmonares. Estas alteraciones moleculares, que en apariencia no pueden aparecer de forma simultánea con las mutaciones de los genes *EGFR* y *KRAS*, parece que hacen que los tumores sean sumamente sensibles a los inhibidores del gen *ALK* en los estudios de fase I. Actualmente estos fármacos están evaluándose en las fases II y III de varios ensayos clínicos.

III. PRUEBAS DE DETECCIÓN

Tres estudios aleatorizados realizados en Estados Unidos en la década de 1980 no observaron que las pruebas de detección de los pacientes de alto riesgo mediante radiografía de tórax o citología de esputo influyeran en la mortalidad, aunque se detectaron tumores en estadios precoces en los grupos sometidos a pruebas de detección. No obstante, desde entonces la tomografía computarizada (TC) helicoidal se ha erigido en una posible nueva herramienta para la detección del carcinoma broncopulmonar. La TC helicoidal es una técnica tomográfica que sólo explora el parénquima pulmonar, con lo que no es necesario usar un medio de contraste intravenoso ni la presencia de un médico. Normalmente este tipo de exploración puede realizarse con rapidez (durante una respiración) y requiere bajas dosis de radiación. En un estudio controlado no aleatorizado del *Early Lung Cancer Action Project* se demostró que la TC de baja dosis era más sensible que la radiografía de tórax para detectar los nódulos pulmonares y el carcinoma broncopulmonar en sus estadios iniciales. No obstante, pese a estos resultados

prometedores, no está claro si la prueba de detección con TC helicoidal se traducirá en una reducción de la mortalidad por carcinoma broncopulmonar. Los posibles problemas metodológicos relativos a estas y otras pruebas de detección comprenden el sesgo por adelanto diagnóstico, el sesgo de duración de la enfermedad y el sobrediagnóstico. El término *sobrediagnóstico* se refiere a la posibilidad de que los tumores pequeños detectados mediante estas pruebas permanezcan clínicamente asintomáticos hasta la muerte por otras causas. Es más, en algunas zonas geográficas, como la región central de Estados Unidos, la incidencia de nódulos benignos es relativamente elevada, lo que se traduce en biopsias complementarias frecuentes que contribuyen al aumento tanto del coste como de la morbilidad de las pruebas de detección. Para abordar estas cuestiones, el National Cancer Institute ha llevado a cabo recientemente un amplio ensayo clínico aleatorizado y controlado (el *Lung Screening Study*) en que participaron un mínimo de 15 000 pacientes durante varios años, y los resultados iniciales pusieron de manifiesto un número de muertes por cáncer un 20% menor entre los participantes sometidos a la prueba de detección con TC en comparación con los sometidos a la prueba de detección con radiografías de tórax.

IV. CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

A. Histología

Hasta hace poco, se pensaba que el subtipo histológico de CNMP influía en la presentación y la evolución natural de la enfermedad, pero no afectaba al tratamiento del paciente. Debido a diferencias tanto en la eficacia como en la seguridad, ahora la designación histológica es un factor fundamental en la selección del tratamiento. Por ejemplo, el carcinoma bronquioloalveolar, que aparece predominantemente en las mujeres jóvenes que nunca han fumado, con frecuencia está asociado a mutaciones en el gen *EGFR* y, por tanto, a una elevada probabilidad de respuesta a los inhibidores del *EGFR*. El pemetrexed, un antifolato que actúa sobre múltiples objetivos, es más eficaz para el tratamiento de los tumores no escamosos, probablemente debido a las mayores concentraciones de timidilato sintetasa en los tumores escamosos. El bevacizumab, un AcMo dirigido contra el VEGF, está contraindicado en los pacientes con tumores escamosos debido a las elevadas tasas de hemoptisis potencialmente mortal observadas en los ensayos clínicos iniciales. Estas distinciones dependientes de la histología en relación con la seguridad y la eficacia han puesto de relieve la importancia de una clasificación anatomopatológica exacta.

B. Estadificación

El pronóstico y el tratamiento del CNMP dependen fundamentalmente del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. En 2009 se adoptaron cambios muy importantes en la estadificación del carcinoma broncopulmonar. Estos cambios se basan en un análisis realizado en 68 463 pacientes con CNMP en todo el mundo; en cambio, las ediciones previas de la clasificación TNM del carcinoma broncopulmonar (1997 y 2002) se basaron en los datos obtenidos en 5 319 pacientes en Estados Unidos y Canadá. Las tablas 6-1 y 6-2 presentan el sistema de estadificación TNM de 2009; los cambios se resumen en la tabla 6-3. Los principales cambios comprenden la subclasificación de T1 y T2 según el tamaño

del tumor, la reclasificación de los nódulos adicionales en el mismo lóbulo u otro lóbulo ipsolateral y la reclasificación de los derrames malignos como M1a. Esto refleja el pronóstico y el tratamiento (por lo general sólo quimioterapia) similares de los pacientes con derrames malignos y los pacientes con enfermedad a distancia. Al igual que antes, un derrame pleural o pericárdico se considera maligno si presenta cualquiera de las siguientes características: citología positiva, exudativo o hemorrágico. La tabla 6-4 muestra la supervivencia basada en el sistema de estadificación de 2009.

TABLA 6-1 Definiciones del CNMP según el sistema TNM

Descriptores	Definiciones
T	**Tumor primario**
T0	Ausencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por tejido pulmonar o pleura visceral y sin invasión más proximal que el bronquio lobular
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión o tumor con alguna de las siguientes características*: invade la pleura visceral, afecta al bronquio principal en un punto ≥ 2 cm distal con respecto a la carina, atelectasia/neumonía obstructiva que se extiende al hilio pero no afecta a todo el pulmón
T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión
T2b	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor > 7 cm; invade directamente la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica o el pericardio parietal; tumor en el bronquio principal < 2 cm distal con respecto a la carina†; atelectasia/neumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulos tumorales aislados en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño con invasión del corazón, los vasos de grueso calibre, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina, o nódulos tumorales aislados en un lóbulo homolateral distinto
N	**Ganglios linfáticos regionales**
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales ipsolaterales, perihiliares ipsolaterales o ambos, y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos ipsolaterales, subcarínicos ipsolaterales o ambos
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
M	**Metástasis**
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales aislados en un lóbulo contralateral, o tumor con nódulos pleurales o diseminación pleural maligna‡
M1b	Metástasis a distancia
Situaciones especiales	
TX, NX, MX	No puede valorarse la situación de T, N o M
Tis	Foco de cáncer localizado *(in situ)*
T1†	Tumor superficial diseminado de cualquier tamaño, pero confinado a la pared de la tráquea o al bronquio principal

*Los tumores T2 que presentan estas características se clasifican como T2a si son ≤ 5 cm.
†El tumor superficial diseminado en las vías respiratorias centrales, poco frecuente, se clasifica como T1.
‡Quedan excluidos los derrames pleurales que dan negativo en la citología, que no son hemorrágicos, que son trasudativos y que se considera clínicamente que no son consecuencia del cáncer.
De Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 15:4-9.

TABLA 6-2 Grupos de estadios según los elementos TNM en el CNMP

	Descriptores		
Grupos de estadios	**T**	**N**	**M**
Ia	T1a,b	N0	M0
Ib	T2a	N0	M0
IIa	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIb	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0
IIIb	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	$T_{cualquiera}$	$N_{cualquiera}$	M1a,b

De Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 15:4-9.

C. Evaluación anterior al tratamiento

El diagnóstico de carcinoma broncopulmonar suele realizarse mediante biopsia bronquial o biopsia percutánea con aguja. Es necesaria una TC de tórax para determinar la extensión de la enfermedad primaria, la extensión o linfadenopatía mediastínica y la presencia o ausencia de otros nódulos parenquimatosos en los pacientes en quienes se sopese realizar una resección. Se incluye la parte superior del abdomen para determinar si hay metástasis hepáticas o suprarrenales. Hay que realizar gammagrafías óseas a los pacientes con dolor óseo o concentraciones elevadas de calcio o fosfatasa alcalina. En ausencia de signos o síntomas del sistema nervioso central (SNC), no se realiza por sistema una TC o resonancia magnética (RM) craneal. Puesto que la presencia de metástasis ganglionares mediastínicas es un factor clave a la hora de determinar la resecabilidad del tumor, se recomienda obtener una muestra de tejido de los ganglios linfáticos mediante mediastinoscopia, el procedimiento de Chamberlain (que supone la obtención de una muestra de tejido de los ganglios linfáticos de las estaciones 5 y 6, inaccesibles con la mediastinoscopia) o una ecografía endobronquial en la mayoría de los casos cuando no existen indicios claros de enfermedad a distancia.

La tomografía por emisión de positrones (TEP), una técnica de imagen metabólica que utiliza fluorodesoxiglucosa (FDG), se ha convertido en un método de estadificación útil. La TEP es más sensible y específica que la TC y, por tanto, podría evitar que los pacientes con enfermedad avanzada, ya sea dentro o fuera del tórax, tengan que sufrir intervenciones agresivas innecesarias. No obstante, todavía no está claro si la TEP puede sustituir a la toma de muestras de tejido de los

ganglios linfáticos mediastínicos, ya que las imágenes pueden dar un resultado falso positivo en los procesos inflamatorios y falso negativo en los tumores de pulmón con baja actividad metabólica como el carcinoma bronquioloalveolar o los tumores carcinoides. Es más, a causa de la elevada captación de fondo de FDG en el cerebro, por lo general las imágenes obtenidas con TEP-TC no bastan para determinar si hay metástasis cerebrales o no, y hay que realizar una TC o RM craneal. Con frecuencia, la TEP se combina con la TC (TEP-TC) para obtener un mayor detalle anatómico. Los ensayos clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto que el uso de la TEP-TC reduce el número total de toracotomías y de toracotomías innecesarias que se llevan a cabo. Los estudios basados en la población sugieren que el uso creciente de la TEP-TC puede haberse traducido en un cambio en la estadificación.

TABLA 6-3 Principales cambios realizados en 2009 en los grupos de estadios de la clasificación TNM del CNMP

Componente de la clasificación	Cambios
T	Subclasificar T1 según el tamaño del tumor: T1a: ≤ 2 cm T1b: > 2 cm pero ≤ 3 cm Subclasificar T2 según el tamaño del tumor: T2a: > 3 cm pero ≤ 5 cm (o tumor con cualquier otro descriptor T2, pero ≤ 5 cm) T2b: > 5 cm pero ≤ 7 cm Reclasificar tumores T2 > 7 cm como T3 Reclasificar tumores T4 según nódulo(s) adicional(es) en el mismo lóbulo del tumor primario como T3 Reclasificar tumores M1 según nódulo(s) adicional(es) en otro lóbulo ipsolateral como T4 Reclasificar tumores T4 según el derrame pleural maligno como M1a
N	Sin cambios
M	Subclasificar M1: M1a: nódulo(s) tumoral(es) aislado(s) en el pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno M1b: metástasis a distancia

Grupos de estadios	Cambios
Tumores T2 grandes (T2b) N0M0	Aumentar el estadio de IB a IIA
Tumores T2 pequeños (T2a) N1M0	Reducir el estadio de IIB a IIA
Tumores T4 N0 o N1M0	Reducir el estadio de IIIB a IIIA

De Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 15:4-9.

TABLA 6–4 Tasas de supervivencia a los 5 años para los nuevos estadios clínicos del CNMP

Estadio clínico	Supervivencia a los 5 años (%)
IA	50
IB	47
IIA	36
IIB	26
IIIA	19
IIIB	7
IV	2

De Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009, 15:4-9.

Por lo general se recomienda realizar pruebas de la función pulmonar antes de la cirugía y, si hay enfermedad pulmonar grave clínicamente evidente, antes de la radioterapia. El aumento de la morbilidad postoperatoria se asocia a un volumen teórico postoperatorio espiratorio forzado en un segundo inferior a 800 ml a 1 000 ml, una ventilación voluntaria máxima preoperatoria inferior al 35% del valor teórico, una capacidad de difusión de monóxido de carbono inferior al 60% del valor teórico y una presión de oxígeno arterial inferior a 60 mm Hg o una presión de dióxido de carbono superior a 45 mm Hg.

D. Tratamiento del CNMP en estadios iniciales

1. **Enfermedad en estadio I.** La resección quirúrgica es el pilar del tratamiento del CNMP en estadio I y las tasas de curación son del 60% al 80%. Se considera que la lobulectomía es mejor que las intervenciones menores, como la resección en cuña. Una excepción puede ser el cáncer bronquioloalveolar, que se disemina por vía respiratoria antes que por vía hematógena o linfática, y puede tratarse satisfactoriamente con una resección más focal. Están realizándose estudios clínicos para evaluar esta estrategia. Si no se obtiene una muestra de tejido de los ganglios linfáticos mediastínicos antes de la cirugía, se recomienda hacerlo en el momento de la resección para completar la estadificación.

   En los pacientes con contraindicaciones médicas para la cirugía pero con una función pulmonar aceptable, la radioterapia fraccionada tradicional (p. ej., 6 000 cGy en 30 fracciones de 200 cGy cada una) se traduce en una tasa de curación de aproximadamente el 20%. Recientemente los avances realizados en las técnicas de imagen y la administración de radiación han llevado al uso de la radioterapia estereotáctica para tratar los tumores de pulmón. Con esta tecnología, la irradiación del parénquima pulmonar sano circundante es mucho menor que con la radioterapia tradicional. Por tanto, es posible administrar unas dosis de radiación «ablativas» mucho mayores en un número pequeño de fracciones (p. ej., 20 Gy por fracción en 3 fracciones). Hasta la fecha, los resultados obtenidos con esta técnica parecen prometedores, con unas tasas de control local a los 2 años

superiores al 90%. Están realizándose ensayos clínicos de radio-terapia estereotáctica para el carcinoma broncopulmonar en estadios iniciales en pacientes operables e inoperables por causa médica.

El empleo de la quimioterapia posquirúrgica en los pacientes con carcinoma broncopulmonar en estadios iniciales se basa en la observación de que el fracaso tras la cirugía potencialmente curativa aparece con mayor frecuencia en las metástasis a distancia. El interés por esta estrategia de tratamiento aumentó tras publicarse un metaanálisis de más de 4 300 pacientes realizado en 1995, en el que los pacientes que recibieron pautas basadas en el cisplatino obtuvieron una ventaja de supervivencia que casi alcanzó significación estadística (p = 0,07). Desde entonces, una serie de ensayos clínicos aleatorizados ha evaluado el papel de la quimioterapia posquirúrgica tras la resección del CNMP en estadios iniciales (tabla 6-5). En un análisis conjunto de cinco de estos ensayos clínicos, el cociente de riesgos instantáneos *(hazard ratio)* para la muerte fue de 0,89 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,82-0,96; p = 0,005), lo que corresponde a un beneficio absoluto a los 5 años del 5,4% con la quimioterapia. Más aún, el beneficio de la quimioterapia varió considerablemente en los distintos estadios. Para el CNMP en estadio IA, la quimioterapia posquirúrgica se tradujo en la tendencia a una peor supervivencia (cociente de riesgos instantáneos [CRI] para la muerte, 1,40; IC del 95%, 0,95-2,06). Para la enfermedad en estadio IB, el CRI fue de 0,93 (IC del 95%, 0,78-1,10). De modo parecido, en el ensayo CALGB 9633 realizado en pacientes con enfermedad en el estadio IB aleatorizados a cirugía sola o cirugía seguida de carboplatino-paclitaxel, sólo los pacientes con tumores de 4 cm o mayores presentaron una diferencia significativa en la supervivencia a favor de la quimioterapia posquirúrgica (CRI, 0,69; IC del 95%, 0,48-0,99; p = 0,04). Teniendo en cuenta estos datos, parece razonable comentar la opción de la quimioterapia posquirúrgica con dobletes basados en el platino con los pacientes con un buen estado general (EG) y enfermedad en estadio IB completamente resecada, en particular los que tienen tumores de 4 cm o mayores. Se requieren estudios adicionales para la enfermedad en estadio IA antes de poder recomendar la quimioterapia posquirúrgica de manera sistemática en este grupo de pacientes.

Los pacientes con CNMP en estadio I resecado también tienen un alto riesgo de presentar un segundo cáncer primario (aproximadamente 2-3% al año). No obstante, hasta la fecha las iniciativas de prevención secundaria no han sido eficaces. No se ha demostrado que la vitamina A ni sus derivados, el ·-caroteno o el ácido *cis*-retinoico, tengan un efecto beneficioso en la quimioprofilaxis, y al contrario de lo que se había pronosticado, incluso podrían ser perjudiciales. Un reciente ensayo clínico de fase III del selenio para la prevención secundaria se suspendió prematuramente cuando un análisis provisional reveló que no tenía ningún efecto beneficioso.

2. **Enfermedad en estadio II.** La resección quirúrgica es un componente habitual del tratamiento del CNMP en estadio II. Los pacientes con invasión

periférica de la pared torácica (T3N0) deben someterse a la resección de las costillas afectadas y el pulmón subyacente. A continuación, los defectos de la pared torácica se reparan con músculo de la pared torácica o malla quirúrgica y metilmetacrilato. A menudo se administra radioterapia posquirúrgica. Se han comunicado unas tasas de supervivencia de hasta el 50% a los 5 años.

El papel de la quimioterapia posquirúrgica para el CNMP en estadio II resecado está más claro que para el estadio I. En el ensayo clínico Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA), se aleatorizó a pacientes con CNMP en estadio IB a IIIA que recibían cirugía sola frente a cirugía seguida de cuatro tandas de cisplatino y vinorelbina. La supervivencia global mejoró significativamente a los 5 años (51% frente a 43%), aunque la ventaja de supervivencia se limitó a los pacientes en estadios II y IIIA. En el análisis conjunto de los ensayos clínicos de quimioterapia posquirúrgica basada en el cisplatino, los pacientes con CNMP en estadio II presentaron una ventaja de supervivencia significativa (CRI, 0,83; IC del 95%, 0,73-0,95). Por tanto, generalmente se recomienda quimioterapia adyuvante después de la resección completa del CNMP en estadio II.

TABLA 6-5 Estudios aleatorizados de quimioterapia posquirúrgica para el CNMP resecado

Ensayo clínico	Población de pacientes (estadio)	Número de pacientes	Pauta de quimioterapia		Beneficio en supervivencia global absoluta
CALGB 9633 (2004)	IB	344	Carboplatino Paclitaxel	AUC 6, el día 1 200 mg/m² i.v. el día 1 cada 3 semanas durante 4 tandas	12% (a los 4 años)
NCIC JBR10 (2005)	IB, II	482	Cisplatino Vinorelbina	50 mg/m² i.v. los días 1 y 8 cada 4 semanas durante 4 tandas 25 mg/m² i.v. los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas durante 4 tandas	15% (a los 5 años)
ANITA (2005)	IB, II, IIIA	840	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m² i.v. el día 1 cada 4 semanas durante 4 tandas 30 mg/m² y semana i.v. los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas durante 4 tandas	8% (a los 5 años)
IALT (2004)	I, II, IIIA	1867	Cisplatino *(opciones)* *y* vindesina *o* vinblastina *o* vinorelbina *o* etopósido	80 mg/m² i.v. los días 1, 22, 43 y 64 100 mg/m² i.v. los días 1, 29 y 57 100 mg/m² i.v. los días 1, 29, 57 y 85 120 mg/m² i.v. los días 1, 29 y 71 3 mg/m² i.v. cada semana los días 1-29, luego cada 2 semanas después del día 43 hasta la última dosis de cisplatino 4 mg/m² i.v. cada semana los días 1-29, luego cada 2 semanas después del día 43 hasta la última dosis de cisplatino 30 mg/m² i.v. cada semana el día 1 hasta la última dosis de cisplatino 100 mg/m² i.v. los días 1-3 con cada dosis de cisplatino	5% (a los 4 años)

ANITA, Adjuvant Navelbine International Trialist Association; AUC, área bajo la curva; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; IALT, *International Adjuvant Lung Cancer Trial*; i.v., intravenosa; NCIC, National Cancer Institute of Canada.

Las cuestiones relativas al uso de la quimioterapia posquirúrgica han comprendido también la identificación de los fármacos más apropiados. Dada la toxicidad y la tolerabilidad del cisplatino, hubo interés en la sustitución de carboplatino para el tratamiento posquirúrgico. A partir de los datos disponibles, suele aceptarse que el carboplatino no debería utilizarse por sistema en lugar del cisplatino, pero su uso puede plantearse en los pacientes que se considerarían de alto riesgo para el cisplatino.

Los ensayos clínicos International Adjuvant Lung Cancer, BR10 y

ANITA utilizaron alcaloides de la vinca asociados al cisplatino. Dado que no existe una diferencia importante entre los dobletes de quimioterapia en la enfermedad avanzada, muchos clínicos han extrapolado los datos obtenidos en la enfermedad avanzada a la enfermedad en estadios más precoces y utilizan otros fármacos «de tercera generación» en asociación con el cisplatino (p. ej., pemetrexed, docetaxel y gemcitabina), aunque no existen datos de nivel I.

También se ha estudiado la quimioterapia prequirúrgica para el CNMP resecable (v. sección IV.D.3). En comparación con la quimioterapia posquirúrgica, ofrece las posibles ventajas de la reducción del volumen tumoral antes de la cirugía (que podría simplificar la resección), la demostración de quimiosensibilidad *in vivo*, el abordaje más temprano de las micrometástasis y posiblemente una mejor tolerancia. Aunque los ensayos clínicos en fase III que han comparado las pautas prequirúrgicas con platino con la cirugía sola han puesto de manifiesto la viabilidad de esta estrategia, no existen datos de nivel I que demuestren un beneficio para el tratamiento prequirúrgico en comparación con el tratamiento posquirúrgico. Además, los pacientes que se someten a una neumonectomía después de la quimiorradioterapia de inducción tienen una mayor incidencia de muertes relacionadas con el tratamiento.

a. Tumores de Pancoast. Son tumores del lóbulo superior adyacentes al plexo braquial que con frecuencia están asociados a síndrome de Horner o a dolor en el hombro y el brazo; este último se debe a la destrucción de las costillas, la afectación de las raíces nerviosas de C8 o T1 o ambas. Con frecuencia, estos tumores se tratan con quimiorradioterapia prequirúrgica, cirugía y luego quimioterapia posquirúrgica adicional. Con esta estrategia de tratamiento, la quimiorradioterapia prequirúrgica facilita la resección en una zona en que las estructuras neurales podrían limitar las opciones quirúrgicas. Las tasas de supervivencia a los 5 años oscilan entre el 25% y el 50%.

3. Enfermedad localmente avanzada (estadios IIIA y IIIB). El tratamiento del CNMP localmente avanzado es una de las cuestiones más polémicas en el carcinoma broncopulmonar. La interpretación de los resultados de los ensayos clínicos con pacientes que tenían enfermedad local-mente avanzada se ha visto ensombrecida por elementos como técnicas diagnósticas no uniformes, sistemas de estadificación diferentes y poblaciones de pacientes heterogéneas que pueden presentar desde una enfermedad «no voluminosa» en estadio IIIA (ganglios linfáticos N1 clínicos, con ganglios N2 microscópicos detectados sólo durante la cirugía o la mediastinoscopia), pasando por unos ganglios linfáticos N2 «voluminosos» (adenopatía engrosada claramente visible en las radio-grafías de tórax o afectación de múltiples niveles ganglionares), hasta una enfermedad en estadio IIIB claramente inoperable.

a. Enfermedad no voluminosa en estadio IIIA. El tratamiento óptimo para la enfermedad no voluminosa en estadio IIIA generalmente consiste en

tratamiento local (cirugía o radioterapia) junto con tratamiento sistémico (quimioterapia). Las iniciativas de investigación actuales se dirigen a identificar el tratamiento combinado óptimo. Las posibilidades comprenden la cirugía seguida de quimioterapia, la quimioterapia prequirúrgica, la quimioterapia y radioterapia (ya sea simultánea o secuencial) o una estrategia de tratamiento de tres modalidades.

El posible beneficio de la adición de la cirugía a la quimiorradioterapia asociada para el CNMP en estadio IIIA se ha evaluado en un reciente ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase III. En este estudio, 396 pacientes con CNMP en estadio T1-3N2M0 fueron aleatorizados a recibir quimiorradioterapia simultánea (45 Gy) con cisplatino-etopósido seguida de resección quirúrgica o mantenimiento de la radioterapia hasta un total de 61 Gy. Aunque la supervivencia sin progresión (SSP) fue mucho mayor en la cirugía (12,8 meses frente a 10,5 meses; p = 0,02), no hubo una diferencia significativa en la supervivencia global (23,6 meses frente a 22,2 meses; p = 0,24). Hubo más muertes relacionadas con el tratamiento en la cirugía en comparación con la quimiorradioterapia sola (8% frente a 2%), en especial en los sometidos a neumonectomía.

Varios análisis de subgrupos realizados en distintos estudios han demostrado que los pacientes sometidos a tratamiento prequirúrgico en los que posteriormente se «eliminan» los ganglios linfáticos N2 con tratamiento posquirúrgico obtienen mejores resultados que los que no se someten a esta estrategia de tratamiento. En el momento de escribir estas líneas, no hay evidencias de nivel 1 para recomendar la quimioterapia prequirúrgica frente a la quimioterapia posquirúrgica, aunque uno de los distintos motivos teóricos para hacer esta recomendación es que hay más probabilidades de que los pacientes toleren la quimioterapia prequirúrgica que la posquirúrgica.

A veces, pese a la estadificación preoperatoria, en el momento de la intervención quirúrgica se observa afectación ganglionar N2 en pacientes que se pensaba que padecían enfermedad en estadio I o II. En estos pacientes en estadio III, puede plantearse el uso de la radioterapia posquirúrgica (RTPQ; 50-54 Gy) si su EG es bueno, preferentemente tras finalizar la quimioterapia posquirúrgica, a partir de los estudios retrospectivos y no aleatorizados que han puesto de manifiesto el beneficio de esta estrategia. Actualmente la RTPQ no se recomienda en los pacientes con afectación ganglionar inferior a N2.

b. Enfermedad voluminosa en estadios IIIA (N2) y IIIB. Por lo general los tumores voluminosos en estadios IIIA y IIIB se consideran irresecables y el tratamiento consiste en quimiorradioterapia asociada o, en el caso de los derrames pleurales o pericárdicos malignos (M1a en el nuevo sistema de estadificación), quimioterapia sola.

(1) Quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia y radioterapia son los tratamientos de elección para los pacientes con enfermedad

voluminosa o inoperable en estadio IIIA o IIIB sin derrame pleural. Numerosos estudios aleatorizados han puesto de manifiesto una mejora de la mediana de supervivencia y la supervivencia a largo plazo con la quimioterapia y la radioterapia frente a la radioterapia sola. Los aspectos en investigación actualmente comprenden la elección de la quimioterapia, el fraccionamiento y los campos de tratamiento.

Un ensayo clínico aleatorizado japonés comunicó una ventaja de supervivencia de 3 meses con la quimiorradioterapia simultánea frente a una estrategia secuencial. Los informes iniciales de un ensayo clínico aleatorizado de confirmación del Radiation Therapy Oncology Group también mostraron una tendencia a favor de la asociación de cisplatino y vinblastina simultáneas a la radioterapia frente a la quimiorradioterapia secuencial, aunque tuvo más efectos secundarios, lo que convirtió a la quimiorradioterapia simultánea en el tratamiento de elección para los pacientes con un buen EG.

La quimioterapia puede administrarse en dosis «sistémicas» plenas con la radioterapia, en dosis «radiosensibilizantes» semanales o en una combinación de ambas. Una de las pautas de quimioterapia más utilizadas para el CNMP en estadio III es el carboplatino en asociación con el paclitaxel (tabla 6-6). Aunque el tratamiento simple con carboplatino semanal solo no se ha traducido en una ventaja de supervivencia administrada con radioterapia, las dosis semanales de paclitaxel de 50 mg/m^2 y carboplatino según un área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) de 2 con radioterapia simultánea han resultado prometedoras en estudios aleatorizados de fase II. Generalmente el tratamiento simultáneo va seguido de dos tandas de carboplatino en dosis plenas según un AUC de 6 y paclitaxel en una dosis de 200 mg/m^2 cada 21 días para tratar las micrometástasis. En cambio, con la radioterapia simultánea y las pautas de quimioterapia habituales de cisplatino-etopósido, las dosis de fármacos durante la radioterapia se consideran «sistémicas» y puede que no sea necesaria quimioterapia adicional tras la finalización de la radioterapia. No se ha demostrado ninguna ventaja de supervivencia para el tratamiento de «consolidación».

TABLA 6-6 Pautas de quimioterapia para la quimiorradioterapia simultánea en el CNMP en estadio III

Quimioterapia de inducción (simultánea a radioterapia)		Quimioterapia de consolidación	
Etopósido y cisplatino			
Etopósido	50 mg/m^2 los días 1-5 y 29-33	Ninguna	
Cisplatino	50 mg/m^2 los días 1, 8, 29 y 36		
Carboplatino y paclitaxel			
Carboplatino	AUC 2 cada semana	Carboplatino	AUC 6, el día 1 cada 3 semanas durante 2 tandas
Paclitaxel	45 mg/m^2 durante 1 h cada semana	Paclitaxel	200 mg/m^2 i.v. el día 1 durante 3 h cada 3 semanas durante 2 tandas

AUC, área bajo la curva; i.v., intravenosa.

4. Enfermedad en estadio IV. La quimioterapia mejora la supervivencia en los pacientes con CNMP metastásico (tasa de supervivencia a 1 año en torno al 10% en los pacientes no tratados frente al 30-35% en los pacientes tratados). Los principales factores que pronostican la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia son el EG y la extensión de la enfermedad. Los pacientes con un mal EG (EG del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] de 2-4) tienen menos probabilidades de responder al tratamiento y además lo tolerarán mal, aunque un reciente análisis retrospectivo de subgrupos ha sugerido que los pacientes con EG 2 también pueden obtener una ventaja de supervivencia moderada con el tratamiento. Los factores pronósticos favorables comprenden el sexo femenino, la concentración sérica normal de deshidrogenasa láctica, la ausencia de metástasis óseas o hepáticas y la ausencia de pérdida de peso.

a. Quimioterapia de primera línea. En general el tratamiento sistémico para pacientes con CNMP metastásico y EG aceptable (ECOG 0-1) comprende quimioterapia con dobletes basados en el platino. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de amplio alcance indicó que el tratamiento basado en el platino tiene una ventaja de supervivencia pequeña pero importante en comparación con los mejores cuidados complementarios. Mientras que estos cuidados se tradujeron en una mediana de supervivencia de 4 a 5 meses y una tasa de supervivencia a 1 año del 5% al 10%, las pautas actuales de tercera generación de platinos asociados a paclitaxel y docetaxel, gemcitabina, vinorelbina y pemetrexed han dado lugar a una mediana de supervivencia de 8 a 9 meses y una supervivencia a 1 año del 35% al 40%. Además, los estudios aleatorizados han demostrado una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida en comparación con los pacientes tratados con los mejores cuidados complementarios.

b. Elección de la quimioterapia. La tabla 6-7 presenta las pautas de quimioterapia habituales para el CNMP avanzado. Históricamente, los estudios aleatorizados han puesto de manifiesto que ninguna de las nuevas pautas de tratamiento con dobletes tiene una ventaja importante frente a otra. Debido a su patrón de efectos secundarios favorable, la asociación de carboplatino y paclitaxel era la más utilizada en Estados Unidos. No obstante, más recientemente algunos fármacos se han restringido a histologías específicas. Por ejemplo, el pemetrexed, un antifolato que actúa sobre múltiples objetivos, es más eficaz para el tratamiento de los tumores no escamosos, posiblemente debido a las mayores concentraciones de timidilato sintetasa en los tumores escamosos; el pemetrexed está aprobado sólo para el CNMP no escamoso en todas las situaciones (primera línea, mantenimiento y segunda línea). El bevacizumab, un AcMo dirigido contra el VEGF, está contraindicado en los pacientes con tumores escamosos debido a las altas tasas inaceptables de hemoptisis potencialmente mortal que se observaron en los ensayos clínicos iniciales.

TABLA 6-7 Pautas de elección habituales en el CNMP metastásico

Cisplatino y vinorelbina	
Cisplatino	100 mg/m² i.v. el día 1
Vinorelbina	25 mg/m² cada semana
	Repetir tanda cada 4 semanas
Carboplatino-paclitaxel y bevacizumab (sólo histología celular no escamosa)	
Carboplatino	AUC 6 el día 1
Paclitaxel	200 mg/m² i.v. el día 1 durante 3 h
	Repetir tanda cada 3 semanas
Bevacizumab	15 mg/kg i.v. cada 3 semanas hasta la progresión
Cisplatino/carboplatino y gemcitabina	
Cisplatino	100 mg/m² i.v. el día 1
Gemcitabina	1 000 mg/m² i.v. los días 1, 8 y 15
	Repetir cada tanda cada 4 semanas
o	
Cisplatino	80 mg/m² i.v. el día 1
Gemcitabina	1 250 mg/m² i.v. los días 1 y 8
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
o	
Carboplatino	AUC 5 el día 1
Gemcitabina	1 000 mg/m² i.v. los días 1 y 8
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
Cisplatino/carboplatino y docetaxel	
Cisplatino	75 mg/m² i.v. el día 1
Docetaxel	75 mg/m² i.v. el día 1
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
o	
Carboplatino	AUC 6 el día 1
Docetaxel	75 mg/m² i.v. el día 1
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
Cisplatino/carboplatino y pemetrexed (sólo histología celular no escamoso)	
Cisplatino	75 mg/m² i.v. el día 1
Pemetrexed*	500 mg/m² el día 1
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
o	
Carboplatino	AUC 6 el día 1
Pemetrexed*	500 mg/m² el día 1
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
Cisplatino/vinorelbina y cetuximab	
Cisplatino	80 mg/m² i.v. el día 1
Vinorelbina	25 mg/m² i.v. los días 1 y 8
	Repetir cada tanda cada 3 semanas
Cetuximab	400 mg/m² i.v. el día 1, luego 250 mg/m² cada semana hasta la progresión
Inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR	
Gefitinib	250 mg/día por v.o.: sólo en primera línea en pacientes con mutaciones del EGFR

AUC, área bajo la curva; i.v., intravenosa.
*Para reducir las tasas de toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir: *1)* 1 000 mg de vitamina B_{12} por vía intramuscular cada 9 semanas durante el tratamiento a partir de 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y *2)* 400-1 000 mg/día de ácido fólico por vía oral a partir de 1 semana antes de la primera dosis de pemetrexed y hasta 21 días después de la última dosis de pemetrexed.

Aunque las comparaciones directas entre los tratamientos basados en el cisplatino y en el carboplatino son escasas, los metaanálisis realizados sugieren que el cisplatino puede tener una pequeña ventaja de supervivencia frente al carboplatino, aunque con un patrón de efectos secundarios distinto. Mientras que esta pequeña diferencia puede tener una trascendencia clínica reducida para los pacientes con enfermedad metastásica, será importante en el contexto posquirúrgico, en que el objetivo es la curación.

c. Inhibidores de la angiogenia. La inhibición de la angiogenia se basa en la observación de que la neovascularización aparece en los tejidos tumorales y rara vez en otros procesos fisiológicos salvo en la cicatrización de las heridas. Aunque se están investigando numerosos antiangiógenos como los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) del

receptor del VEGF, el fármaco que ha demostrado una ventaja de supervivencia en el CNMP es el AcMo anti-VEGF bevacizumab.

El bevacizumab se ha evaluado en un ensayo aleatorizado del ECOG en asociación con la quimioterapia antineoplásica habitual para el CNMP avanzado, en el que 878 pacientes con CNMP avanzado sin quimioterapia anterior fueron aleatorizados a recibir carboplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 semanas durante seis tandas. El bevacizumab se mantuvo durante 1 año en los pacientes con enfermedad no progresiva. Los pacientes con histología escamosa se excluyeron según los datos de los estudios de fase II que pusieron de manifiesto un aumento de las complicaciones hemorrágicas con el tratamiento con bevacizumab. El estudio reveló una mejora de la mediana de supervivencia (12,3 meses frente a 10,3 meses; $p < 0,001$), las tasas de respuesta global (35% frente a 15%; $p < 0,001$) y la SSP (6,2 meses frente a 4,5 meses; $p < 0,001$) a favor de la rama de bevacizumab. Un estudio europeo reveló una pequeña mejora de la SSP con 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de bevacizumab además de gemcitabina y cisplatino, en comparación con sólo gemcitabina y cisplatino, pero no reveló una mejora de la supervivencia global.

d. Inhibidores del EGFR. El EGFR, que también se conoce como receptor del factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 1 (HER1, *human epidermal growth factor receptor 1*) o ErbB1, es un receptor transmembrana de la tirosina cinasa. Cuando tiene lugar la unión del ligando, las subunidades del receptor se dimerizan, lo que se traduce en la autofosforilación de los residuos de tirosina intracelular y el inicio de una cascada de transducción de la señal que tiene como resultado la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis, la invasión celular, la formación de metástasis y la angiogenia. Los inhibidores del EGFR se dividen en ITC (también denominados pequeñas moléculas inhibidoras debido a su bajo peso molecular) o AcMo.

Los ITC casi siempre son fármacos orales que se toman diariamente. Con frecuencia se metabolizan a través del sistema del citocromo P450 y por tanto son propensos a las interacciones farmacológicas. La mayoría de estos fármacos tiene nombres que acaban en «-ib». Los AcMo siempre se administran por vía intravenosa y pueden estar asociados a reacciones inmediatas a la infusión. Su peso molecular aproximado es de 150 000 daltons y sus nombres acaban en «-ab». Desde una perspectiva mecanicista, los ITC del EGFR y los AcMo anti-EGFR inhiben la activación del EGFR mediante la unión directa a la zona de activación de la cinasa o mediante el bloqueo de la unión entre el ligando y el receptor, respectivamente. Los AcMo también podrían tener un efecto antitumoral a través del reclutamiento de funciones inmunitarias endógenas (p. ej., citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad mediada por el complemento). Los principales efectos secundarios de los ITC del EGFR son el exantema acneiforme y la diarrea. Los AcMo anti-EGFR

también se asocian al exantema acneiforme.

Cuatro ensayos clínicos han aleatorizado a más de 4 000 pacientes en total a recibir dobletes de quimioterapia basada en el platino con o sin un ITC del EGFR (dos estudios con gefitinib; dos estudios con erlotinib). Ninguno de ellos reveló una ventaja de supervivencia. Estos resultados negativos podrían explicarse por el antagonismo farmacodinámico (la detención del ciclo celular provocada por el ITC del EGFR podría reducir la eficacia de los antineoplásicos) y por la inclusión en los estudios de población no seleccionada. No obstante, en el estudio de primera línea *Iressa Pan-Asia Study* (IPASS), en el que más de 1200 individuos de Asia oriental no fumadores o ex fumadores ligeros sin tratamiento anterior y con adenocarcinoma (CNMP) avanzado fueron aleatorizados a recibir gefitinib en una dosis de 250 mg/día por vía oral o carboplatinopaclitaxel, la SSP fue superior en la rama de gefitinib (CRI, 0,74; $p < 0,001$), con una tasa de SSP a los 12 meses del 25% para el gefitinib y del 7% para el carboplatino-paclitaxel. Entre los pacientes cuyos tumores presentaban mutaciones del EGFR, la SSP fue significativamente mayor con el gefitinib (CRI, 0,48; $p < 0,001$); en cambio, en el grupo sin mutaciones, el gefitinib se tradujo en una SSP significativamente menor en comparación con el carboplatino-paclitaxel (CRI, 2,85; $p < 0,001$). Aunque los datos de supervivencia aún no son definitivos, estos resultados sugieren que el tratamiento simple con gefitinib puede ser un tratamiento de primera línea apropiado en los pacientes con mutaciones del EGFR.

Un ensayo clínico de fase III de la asociación de cisplatino y vinorelbina con o sin el anticuerpo anti-EGFR cetuximab realizado en pacientes con CNMP que expresaba EGFR (80% al 90% de los casos) puso de manifiesto un aumento moderado, aunque estadísticamente significativo, de la supervivencia: 13 meses frente a 10,1 meses ($p = 0,04$). No está claro si los resultados discrepantes obtenidos con un ITC del EGFR o un anticuerpo anti EGFR asociado a la quimioterapia reflejan diferencias en la eficacia de los fármacos, el diseño de los estudios u otros factores.

e. Duración del tratamiento/tratamiento de mantenimiento. Cuatro estudios aleatorizados no mostraron una diferencia en la supervivencia con tandas «prolongadas» de quimioterapia (más de seis) en comparación con un menor número de tandas (de cuatro a seis). Por tanto, hasta hace poco no se ha recomendado sistemáticamente el mantenimiento de la quimioterapia hasta la progresión.

Los ensayos clínicos aleatorizados recientes de la quimioterapia «de mantenimiento» han puesto en entredicho esta estrategia. Hay que aclarar el término *mantenimiento* en este contexto. En algunos casos, puede hacer referencia al mantenimiento del tratamiento inicial (como en los estudios que se han descrito antes). En otros casos, *mantenimiento* hace referencia a la continuación de un componente del tratamiento inicial

(como sucede con la administración continuada del bevacizumab o cetuximab tras la finalización de un máximo de seis tandas de poliquimioterapia). Finalmente, *mantenimiento* puede referirse a la introducción inmediata de otro fármaco al finalizar la quimioterapia de primera línea. Este es el concepto que se ha evaluado en dos estudios recientes de fase III.

En un ensayo clínico, 309 pacientes fueron aleatorizados a recibir docetaxel inmediato frente a diferido (iniciado en el momento de la progresión de la enfermedad) en una dosis de 75 mg/m^2 cada 21 días al finalizar cuatro tandas de carboplatino-gemcitabina. La mediana de SSP fue significativamente mayor en el grupo de docetaxel inmediato (5,7 meses frente a 2,7 meses; p = 0,0001). La mediana de supervivencia global también fue mayor, aunque la diferencia no fue significativa (12,3 meses frente a 9,7 meses; p = 0,09). La calidad de vida no difirió de manera sensible entre los grupos (p = 0,76). En otro ensayo clínico, 663 pacientes que no habían sufrido progresión con cuatro tandas de quimioterapia basada en el platino fueron aleatorizados en una relación 2:1 a recibir pemetrexed de mantenimiento en dosis de 500 mg/m^2 cada 21 días o un placebo hasta la progresión. El pemetrexed mejoró significativamente la mediana de SSP (4,3 meses frente a 2,6 meses; $p <$ 0,0001) y la mediana de supervivencia global (13,4 meses frente a 10,6 meses; p = 0,01), unos beneficios que se limitaron a los tumores no escamosos.

Aunque un porcentaje considerable de oncólogos torácicos ha adoptado la quimioterapia de mantenimiento, todavía hay algunas cuestiones por dilucidar. En primer lugar, no está claro cómo encaja la quimioterapia de mantenimiento en el cada vez más complejo paradigma de tratamiento global del CNMP, ya que algunas pautas de tratamiento de elección (como las que incorporan el bevacizumab o cetuximab) se mantienen hasta la progresión. En segundo lugar, no está claro si estos estudios muestran un beneficio del uso inmediato del docetaxel o el pemetrexed o más bien un beneficio de la exposición (independientemente del momento) a estos fármacos.

f. Pautas de tratamiento no basadas en el platino. Dados los efectos secundarios asociados a la quimioterapia basada en el platino, especialmente el cisplatino, hay un interés considerable en asociar dos fármacos no derivados del platino. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados recientes no ha mostrado una diferencia significativa en la supervivencia con las pautas de platino en comparación con las pautas que no se basan en el platino, aunque el patrón de efectos secundarios es diferente.

g. Pacientes con mal estado general. Los pacientes con un EG 2 del ECOG pueden tratarse con monoquimioterapia antineoplásica. Los fármacos más estudiados comprenden la vinorelbina y los taxanos. A los pacientes con un EG 3-4 del ECOG generalmente no se les ofrece quimioterapia. Una

posible excepción es el paciente que tiene un tumor con una mutación activadora del EGFR (v. a continuación). Para este tipo de casos, un ITC del EGFR podría traducirse en una respuesta espectacular sin efectos secundarios importantes.

h. Metástasis solitaria. En ciertas circunstancias, puede considerarse el tratamiento local definitivo tanto de la enfermedad torácica como de una localización metastásica. En los pacientes con enfermedad controlada fuera del cerebro que tienen una metástasis cerebral aislada en una zona resecable, la resección seguida de radioterapia holocraneal es mejor que la radioterapia holocraneal sola. Esta manera de abordar las metástasis solitarias parece ser muy beneficiosa en los pacientes con enfermedad torácica en estadio I, cuya supervivencia se aproxima a la de los pacientes en estadio I sin metástasis cerebrales. En los pacientes con enfermedad torácica localmente avanzada, el beneficio de la metastasectomía está menos claro. La radiocirugía estereotáctica puede ser otra opción para estos pacientes. La suprarrenalectomía para una metástasis suprarrenal aislada puede estar asociada a una supervivencia a los 5 años de hasta el 25%. Parece que los resultados son mejores en los pacientes con una metástasis metacrónica que sincrónica.

5. Quimioterapia de segunda línea. El docetaxel, el pemetrexed y el erlotinib están aprobados actualmente por la FDA para la monoterapia de segunda línea en los pacientes con CNMP metastásico.

a. Docetaxel. Dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado el docetaxel en segunda línea frente a los mejores cuidados complementarios en los pacientes en que el tratamiento de primera línea resultó ineficaz. El docetaxel en una dosis de 75 mg/m^2 cada 3 semanas prolonga significativamente la supervivencia en comparación con los mejores cuidados complementarios y, en comparación con la vinorelbina o la ifosfamida, mejora el tiempo hasta la progresión y la supervivencia a 1 año. Además, también mejora la calidad de vida. Se observó que la exposición anterior al paclitaxel no afectaba a la respuesta del paciente al docetaxel, lo que sugiere que no existe resistencia cruzada entre ambos taxanos.

b. Pemetrexed. El pemetrexed tiene una actividad antineoplásica pare-cida a la del docetaxel en segunda línea pero con menos efectos secundarios. En un ensayo clínico aleatorizado, los pacientes recibieron pemetrexed, 500 mg/m^2 o docetaxel, 75 mg/m^2 cada 3 semanas. Las tasas de respuesta global fueron parecidas (9,1% frente a 8,8% para pemetrexed y docetaxel, respectivamente) sin diferencias en la mediana de supervivencia (8,3 meses frente a 7,9 meses para pemetrexed y docetaxel, respectivamente). El docetaxel se asoció a unas tasas mayores de neutropenia, neutropenia febril y hospitalización por fenómenos neutropénicos u otros efectos adversos relacionados con el fármaco comparado con el pemetrexed. Un análisis histológico posterior reveló un beneficio selectivo del pemetrexed en la histología no escamosa.

c. Inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR

(1) Gefitinib. La FDA aprobó el gefitinib para el CNMP avanzado previamente tratado basándose en los resultados de los estudios de fase II. No obstante, el posterior estudio de fase III *Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer* (ISEL) realizado en más de 1 600 pacientes no demostró una ventaja de supervivencia significativa en comparación con un placebo (mediana de 5,6 meses frente 5,1 meses; $p = 0,09$). Un análisis de subgrupos mostró un beneficio significativo para los pacientes de origen asiático y los no fumadores (mediana de supervivencia de 8,9 meses frente a 6,1 meses; $p = 0,012$). Tras el resultado negativo de supervivencia, la ficha técnica del gefitinib se modificó y su uso ha quedado restringido a los pacientes que ya reciben el fármaco y se benefician de él o los pacientes que participan en ensayos clínicos. Esto básicamente eliminó el fármaco de los mercados estadounidense y europeo, aunque seguía aprobado y utilizándose en Asia de forma considerable. Recientemente ha resurgido el interés por el gefitinib en respuesta a unos resultados muy prometedores en poblaciones de pacientes clínica y molecularmente seleccionados.

(2) Erlotinib. El erlotinib es un ITC del EGFR parecido disponible por vía oral. La monoterapia con erlotinib para el CNMP avanzado previamente tratado se evaluó en el ensayo clínico BR21 del National Cancer Institute of Canada. Este estudio aleatorizó a 731 pacientes con CNMP en estadio IIIB o IV en los que habían fracasado una o dos pautas de tratamiento anteriores en una relación de 2 a 1 a recibir erlotinib en dosis de 150 mg/día por vía oral frente a un placebo. La tasa de respuesta global para el erlotinib fue del 9% frente a menos del 1% para el placebo ($p < 0,001$). Se observó enfermedad estable en el 35% de los pacientes de la rama de erlotinib en comparación con el 27% de los pacientes que recibieron placebo. En contraposición a los resultados obtenidos con el gefitinib, se produjo una mejora significativa de la SSP (2,2 meses frente a 1,8 meses; $p < 0,001$) y la supervivencia global (6,7 meses frente a 4,7 meses; $p < 0,001$) a favor del erlotinib. Aunque todos los subtipos de pacientes del estudio BR21 obtuvieron una ventaja de supervivencia, el CRI de 0,4 para las personas que nunca habían fumado fue significativamente diferente en términos estadísticos del CRI de 0,9 para los fumadores ($p < 0,001$).

Se han propuesto distintas explicaciones para los diferentes resultados de los ensayos clínicos de fase III ISEL (gefitinib) y BR21 (erlotinib). Puede que el erlotinib se administrara en una dosis con mayor eficacia biológica, como muestran las mayores tasas de exantema y diarrea en el estudio BR21. El estudio ISEL pudo haber seleccionado a pacientes con una enfermedad especialmente agresiva, ya que se exigía que tuvieran una recidiva o una progresión de la

enfermedad a los 90 días de la quimioterapia anterior con platino. El estudio BR21 no especificó el momento en que tuvo lugar la recidiva o progresión de la enfermedad.

(3) Identificación de la población destinataria. Las variables clínicas que parecen pronosticar la respuesta a los ITC del EGFR comprenden la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la procedencia de Asia oriental, la histología de adenocarcinoma (en especial tumores con características bronquioloalveolares) y el sexo femenino. El análisis molecular de las muestras tumorales de personas con estas características revela unas altas tasas de mutaciones activadoras en el dominio de la tirosina cinasa del EGFR. Estas mutaciones hiperactivan la tirosina cinasa del EGFR, lo que hace que las células tumorales se vuelvan sumamente dependientes de las vías oncógenas del EGFR y, por tanto, extremadamente sensibles a la inhibición del EGFR. Entre los pacientes con mutaciones «clásicas» del EGFR (deleciones sin alteración del marco de lectura de los aminoácidos 747-750 en el exón 19 y sustituciones L858R en el exón 21), las tasas de respuesta a los ITC del EGFR sobrepasan el 60% y la mediana de supervivencia supera los 2 años. También se han empleado la amplificación del EGFR y el número de copias del gen (determinado mediante hibridación *in situ* por fluorescencia) para pronosticar la ventaja de supervivencia de estos tratamientos. La expresión de proteínas del EGFR, determinada mediante inmunohistoquímica, no se correlaciona tan estrechamente con los resultados. Además, la aparición de exantema acneiforme se ha asociado a una mejora de la supervivencia tanto para los ITC del EGFR como para los AcMo anti-EGFR en múltiples situaciones de la enfermedad, incluidos el cáncer colorrectal, el cáncer pancreático y el CNMP.

Las estrategias de selección clínica y molecular quedan ilustradas por el reciente ensayo clínico de primera línea de fase III IPASS. En este estudio, más de 1 200 individuos no fumadores o ex fumadores ligeros sin tratamiento anterior de Asia oriental con adenocarcinoma (CNMP) avanzado fueron aleatorizados a recibir gefitinib en una dosis de 250 mg/día por vía oral o carboplatino-paclitaxel. A pesar de que la población era clínicamente muy seleccionada, sólo el 60% de los pacientes tenía tumores con mutaciones del EGFR. Entre ellos, la SSP fue significativamente mayor con el gefitinib (CRI, 0,48; $p <$ 0,001); en cambio, en el grupo sin mutaciones, el gefitinib se tradujo en una SSP menor en comparación con el carboplatino-paclitaxel (CRI, 2,85; $p < 0{,}001$). Los resultados de la supervivencia precoz no mostraron diferencia entre la rama de gefitinib y la de carboplatino-paclitaxel, posiblemente porque se permitió el cruce de los pacientes a la otra rama en el momento de la progresión. Con estos datos que avalan las mutaciones del EGFR como factores predictores de beneficio de los ITC del EGFR, pero datos de los ensayos clínicos de

segunda línea que muestran una ventaja de supervivencia de los ITC del EGFR en poblaciones no seleccionadas, todavía está por determinar si habría que realizar sistemáticamente análisis de mutaciones del EGFR y en qué pacientes.

V. CÁNCER MICROCÍTICO DE PULMÓN

El CMP difiere del CNMP en una serie de aspectos importantes. En primer lugar, su evolución clínica y natural son más rápidas, con la aparición precoz de metástasis, síntomas y la muerte. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia de los pacientes con enfermedad local suele ser de 12 a 15 semanas, y en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada, de 6 a 9 semanas. En segundo lugar, presenta características de diferenciación neuroendocrina en muchos pacientes (que pueden distinguirse histopatológicamente) y se asocia con mayor frecuencia a síndromes paraneoplásicos. En tercer lugar, a diferencia del CNMP, el CMP es sumamente sensible a la quimioterapia y la radioterapia, aunque a menudo aparece enfermedad resistente al tratamiento. Debido a la rápida aparición de la enfermedad a distancia y su extrema sensibilidad a los efectos citotóxicos de la quimioterapia, esta modalidad de tratamiento constituye el pilar para tratar de esta enfermedad, sea cual sea su estadio.

A. Estadificación

Aunque el CMP tiene propensión a metastatizar rápidamente y se supone que todos los pacientes tienen micrometástasis en el momento del diagnóstico, por lo general esta enfermedad se clasifica como enfermedad local o extensa. Normalmente la enfermedad local se define como aquella que puede incluirse en un único campo de radiación, que suele considerarse limitado al hemitórax y a los ganglios linfáticos, entre ellos los ganglios mediastínicos y supraclaviculares ipsolaterales. La enfermedad extensa suele definirse como aquella que se ha diseminado fuera de estas zonas.

B. Evaluación anterior al tratamiento

Las localizaciones metastásicas habituales del CMP comprenden el cerebro, el hígado, la médula ósea, los huesos y el SNC. Por este motivo, el estudio de estadificación completo tradicionalmente ha consistido en un hemograma completo; pruebas de función hepática, TC o RM del cerebro; TC de tórax y abdomen; gammagrafía ósea, y aspiración y biopsia de la médula ósea. Al igual que en el CNMP, ahora la TEP-TC se utiliza sistemáticamente en la estadificación inicial del CMP y puede considerarse en lugar de la TC de tórax/ abdomen y la gammagrafía ósea. No obstante, no es necesario realizar el estudio de estadificación completo a menos que el paciente sea apto para el tratamiento combinado con radioterapia torácica y quimioterapia, que esté evaluándose al paciente para participar en un estudio clínico o que la información sea útil por motivos pronósticos. Si el paciente no es apto para el tratamiento combinado o para participar en un estudio clínico, lo apropiado suele ser suspender la estadificación al primer indicio de enfermedad extensa. Dado que las metástasis aisladas de la médula ósea son infrecuentes, por lo general no se realizan biopsias ni aspiraciones de la médula ósea.

C. Factores pronósticos

Al igual que en el CNMP, los principales factores pronósticos anteriores al tratamiento son la determinación del estadio, del EG y de la enfermedad voluminosa. Las metástasis hepáticas también confieren un peor pronóstico. Debido a la quimiosensibilidad del CMP, si el mal EG inicial de un paciente es consecuencia de un cáncer, con frecuencia estos síntomas desaparecen rápidamente con el tratamiento, lo que se traduce en una mejora general de la calidad de vida. No obstante, con frecuencia la disfunción orgánica importante por causas no malignas se traduce en la incapacidad del paciente para tolerar la quimioterapia.

D. Tratamiento

1. **Pautas de poliquimioterapia.** Existen distintas pautas de poliquimioterapia para el CMP (tabla 6-8). No se ha demostrado sistemáticamente ninguna ventaja de supervivencia clara a favor de una pauta frente a otra. Con estas pautas de quimioterapia, cabe prever unas tasas de respuesta global del 75% al 90% y unas tasas de respuesta completa del 50% para la enfermedad localizada. Para la enfermedad extensa, son frecuentes unas tasas de respuesta global de aproximadamente el 75% y unas tasas de respuesta completa del 25%. Pese a estas altas tasas de respuesta, la mediana de supervivencia sigue siendo de unos 14 meses para la enfermedad limitada y de 8 a 9 meses para la enfermedad extensa. Menos del 5% de los pacientes con enfermedad extensa sobrevive más de 2 años.

TABLA 6-8 Pautas de quimioterapia en el CMP

Basadas en el cisplatino	
Cisplatino	60 mg/m^2 i.v. el día 1
Etopósido	120 mg/m^2 i.v. los días 1-3 *o*
	120 mg/m^2 v.o. 2 veces/día los días 1-3
o	
Cisplatino	25 mg/m^2 i.v. los días 1-3
Etopósido	100 mg/m^2 i.v. los días 1-3
	Repetir tanda cada 3 semanas
Basadas en el carboplatino	
Carboplatino	300 mg/m^2 i.v. el día 1
Etopósido	100 mg/m^2 i.v. los días 1-3
o	
Carboplatino	100 mg/m^2 i.v. los días 1-3
Etopósido	120 mg/m^2 i.v. los días 1-3
	Repetir tanda cada 4 semanas

i.v., intravenosa.

En la actualidad, el tratamiento de referencia en Estados Unidos para el CMP es el cisplatino o el carboplatino con etopósido. Por lo general se prefiere el cisplatino si se administra con radioterapia torácica para la enfermedad limitada. Para la enfermedad extensa, se utilizan de manera generalizada tanto el cisplatino como el

carboplatino.

2. **Intensidad de la dosis.** Un metaanálisis de la intensidad de la dosis de la quimioterapia en el CMP, que evaluó dosis que no exigían trasplante de médula ósea, no mostró una correlación sistemática entre la intensidad de la dosis y el resultado. Varios ensayos clínicos de fase I y II han evaluado el papel de las dosis mieloablativas de quimioterapia seguidas de tratamiento restitutivo con células progenitoras (autotrasplante de médula ósea) y han obtenido unos resultados de supervivencia decepcionantes. En un estudio aleatorizado de fase III, cuando se comparó con la quimioterapia en dosis tradicionales, una pauta de dosis elevadas con infusión de citoblastos prolongó la supervivencia sin recidiva, pero no la supervivencia global.
3. **Duración del tratamiento.** La mayoría de los estudios aleatorizados ha demostrado que la administración prolongada de quimioterapia no supone ninguna ventaja de supervivencia. Varios estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento de primera línea prolongado no presenta ninguna ventaja de supervivencia frente al tratamiento iniciado cuando se produce una recaída. La duración óptima del tratamiento para el CMP es de cuatro a seis tandas.
4. **Tratamiento de segunda línea.** No se han identificado pautas curativas para los pacientes con enfermedad recurrente. El único fármaco aprobado para el tratamiento de segunda línea del CMP es el topotecán, que tiene una tasa de respuesta del 20% al 40% en los pacientes con CMP sensible al tratamiento (los que sufrieron una recaída de 2 a 3 o más meses después del tratamiento de primera línea), con una mediana de supervivencia de 22 a 27 semanas. Otras opciones para los pacientes con enfermedad sensible al tratamiento comprenden el etopósido oral, la asociación de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, o la reanudación de la primera pauta de tratamiento. En los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento (con una progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea o a los 3 meses de su finalización), la tasa de respuesta en los estudios de fase II oscila tan sólo entre el 3% y el 11% y la mediana de supervivencia es de unas 20 semanas.

E. Quimioterapia e irradiación torácica

Se han realizado numerosos estudios que han asociado la quimioterapia y la radioterapia torácica en pacientes con CMP en estadio limitado. Los resultados contradictorios se han atribuido a las diferencias en las pautas de quimioterapia y a los diferentes esquemas que integran la quimioterapia y la radioterapia torácica (concurrente, secuencial y técnica «de sándwich»). Dos metaanálisis concluyeron que la irradiación torácica se traduce en una mejora pequeña, aunque significativa, de la supervivencia, y a un control muy importante de la enfermedad en el tórax, aunque no pudieron extraerse conclusiones respecto a la secuenciación óptima de la quimioterapia y la radioterapia torácica. En un estudio aleatorizado, la radioterapia hiperfraccionada dos veces al día se comparó con un esquema de 1 vez al día; ambas se administraron simultáneamente con cuatro tandas de cisplatino y etopósido. La supervivencia fue significativamente mayor con la pauta de dos veces al día (mediana de supervivencia de 23 meses frente a 19 meses,

supervivencia a los 5 años del 26% frente al 16%), aunque a expensas de más esofagitis de grado III. En otro ensayo clínico aleatorizado, la administración precoz de irradiación torácica en el tratamiento combinado del CMP en estadio limitado fue mejor que la irradiación torácica tardía o de consolidación. Estos datos sugieren que los pacientes con un buen EG y enfermedad limitada deben recibir quimiorradioterapia simultánea, preferentemente con hiperfraccionamiento dos veces al día.

Los pacientes con enfermedad extensa y una respuesta completa a la quimioterapia en localizaciones extratorácicas de la enfermedad puede plantearse radioterapia torácica de consolidación. En un estudio aleatorizado, los pacientes con respuesta extratorácica completa, y parcial o completa, tras tres tandas de cisplatino-etopósido fueron aleatorizados a recibir: *1)* 54 Gy de irradiación torácica seguidos de dos tandas adicionales de cisplatino-etopósido o *2)* cuatro tandas adicionales de cisplatino-etopósido. Los pacientes que recibieron radioterapia presentaron una supervivencia global significativamente mayor (17 meses frente a 11 meses; $p = 0,04$).

F. Irradiación craneal profiláctica

Dada la propensión del CMP a metastatizar en el cerebro y la resultante morbilidad de este fenómeno, se ha ofrecido irradiación craneal profiláctica a los pacientes con enfermedad limitada que presentan una respuesta excelente a la quimiorradioterapia. En un metaanálisis de siete ensayos clínicos, la irradiación craneal profiláctica redujo el riesgo de metástasis cerebrales, prolongó la supervivencia sin enfermedad y aumentó significativamente la supervivencia global a los 3 años, con un aumento global del 5,4%. Más recientemente, un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con CMP con enfermedad extensa que habían respondido a la quimioterapia fueron aleatorizados a recibir irradiación craneal profiláctica u observación. Se alcanzó el parámetro principal de respuesta con una tasa reducida de metástasis cerebrales sintomáticas (CRI, 0,27; $p < 0,001$). Es más, la irradiación craneal profiláctica prolongó de manera significativa la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global; la tasa de supervivencia a 1 año fue del 27% en el grupo de irradiación y del 13% en el grupo de referencia.

VI. CUIDADOS PALIATIVOS

A. Radioterapia

Con frecuencia, la radioterapia paliativa es útil para controlar el dolor de las metástasis óseas o la función neurológica en los pacientes con metástasis cerebrales. La radioterapia torácica puede ayudar a controlar la hemoptisis, el síndrome de la vena cava superior, la obstrucción de las vías respiratorias, la compresión del nervio laríngeo y otras complicaciones locales. En los pacientes con obstrucción bronquial que han recibido radioterapia externa máxima, el uso de irradiación endobronquial en dosis elevadas puede ser beneficioso temporalmente.

B. Derrames pleurales

Los fármacos esclerosantes que se utilizan habitualmente para la pleurodesis comprenden la doxiciclina, el talco y la bleomicina. El inconveniente de la bleomicina es su coste; el talco, aunque es eficaz, tiene el inconveniente de que

exige una toracoscopia y anestesia general para la insuflación. Otra posibilidad es la colocación de un tubo de drenaje pleural permanente.

C. Factores estimulantes de las colonias

El filgrastim (un factor estimulante de las colonias de granulocitos) reduce la incidencia de neutropenia febril, la mediana de duración de la neutropenia, los días de hospitalización y los días de tratamiento antibiótico en los pacientes. No obstante, no se ha demostrado que el mantenimiento de una estrategia de dosis intensas tenga un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con carcinoma broncopulmonar. Además, hay que tener mucho cuidado al utilizar factores estimulantes de colonias en los pacientes que reciben tratamiento combinado con quimioterapia e irradiación torácica. Un estudio aleatorizado realizado por el Southwest Oncology Group observó que los pacientes que recibieron sargramostim (un factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos) y quimioterapia con irradiación torácica simultánea experimentaron un aumento significativo de la trombocitopenia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia simultáneas sin el factor de crecimiento.

Lecturas recomendadas

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379–386.

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351–360. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:643–655.

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009.374:1432–1440.

Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non–small cell lung cancer: seven-year follow-up of CALGB 8433. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210–1215.

Douillard JY, Rosell R, De LM, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719–727.

Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:591–598.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non–small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17;2692–2699.

Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with

resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet.* 2007;369:1929–1937.
Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1589–1597.
Klasa R, Murray N, Coldman A. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 1991;9:499–508.
Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129–2139.
Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947–957.
Mulshine JL, Sullivan C. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;352:2714–2720.
Murray N, Coy P, Pater J, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:336–344. Neal CR, Amdur RJ, Mendenhall WM, Knauf DF, Block AJ, Million RR. Pancoast tumor: radiation therapy alone versus preoperative radiation therapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:651–660.
Non–Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non–small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ.* 1995;311:899–909.
Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1618–1624.
Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552–3559.
Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet.* 2009;373:1525–1531.
Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:4–9.
Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:153–158.
Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2542–2550.
Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543–3551.
Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92–98.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005:353:123–132.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:664–672.

Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043–5051. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005;366:1527–1537.

The PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998;352:257–263.

Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133–144.

Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265–271.

Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;2:658–667.

Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992;10:890–895.

Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589–2597.9

Carcinomas del tubo digestivo

Maxwell Vergo y Al B. Benson III

Los tumores del tubo digestivo (esófago, estómago, intestinos delgado y grueso, y ano) representan casi el 14% de los casos de cáncer en Estados Unidos y en torno al 20% de las muertes por cáncer. El cáncer de colon es con diferencia el más habitual de estos tumores malignos, seguido del cáncer rectal, gástrico, esofágico, de intestino delgado y anal, con una frecuencia decreciente. La cirugía sigue siendo el principal tratamiento, pero la radioterapia y la quimioterapia tienen un papel cada vez más importante y, en ciertas situaciones posquirúrgicas, mejoran la tasa de curación obtenida con la cirugía. Algunos pacientes con cáncer colorrectal con metástasis aisladas resecables también pueden curarse mediante resección quirúrgica. La quimioterapia sola no es curativa en los pacientes con enfermedad metastásica manifiesta. Las pautas de politerapia recientes han dado lugar a respuestas objetivas en hasta el 60% de los pacientes, con la estabilización de la enfermedad en un número creciente de personas. Hay pocas dudas de que puede obtenerse un alivio importante y un aumento de la supervivencia en los pacientes que responden a la quimioterapia o en aquellos en los que se consigue la estabilización de la enfermedad. Los ensayos clínicos controlados, con frecuencia realizados por grupos de colaboración, han sido útiles para definir la evolución natural y el beneficio terapéutico de las distintas modalidades de tratamiento. Es fundamental la participación en este tipo de ensayos clínicos.

I. CARCINOMA ESOFÁGICO

A. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

1. Epidemiología. El cáncer de esófago es más habitual en el hombre que en la mujer y aparece con mayor frecuencia en afroamericanos que en caucásicos. El cáncer suele presentarse en la séptima década de vida. Los tumores esofágicos malignos son adenocarcinomas o carcinomas escamosos. El tabaquismo y el consumo habitual de alcohol son factores de alto riesgo para el carcinoma escamoso esofágico (CEE) y tan sólo factores de riesgo moderado para el adenocarcinoma esofágico (ACE); el riesgo de CEE disminuye al dejar de fumar, pero no en el ACE. Un factor de riesgo único para el CEE es la presencia de otras neoplasias malignas del aparato aerodigestivo, como el cáncer de cabeza y cuello o el carcinoma broncopulmonar. Parece que los únicos factores de riesgo asociados al ACE son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la esofagitis de

Barrett.

El ACE suele afectar al tercio inferior del esófago, mientras que el tercio medio es la localización más habitual para el CEE. Aunque el CEE sigue siendo el más frecuente en los países asiáticos, especialmente en Asia oriental, la incidencia del ACE ha aumentado en las últimas dos décadas en los países occidentales. Durante este período, en Estados Unidos la incidencia del ACE ha aumentado de tres a ocho veces. La relación del CEE frente al ACE durante este período ha pasado de 4,7 a 1 en 1975 a 0,43 a 1 en 1998. Se cree que este aumento se debe fundamentalmente al incremento del ERGE como consecuencia de las crecientes tasas de obesidad en estas regiones del mundo.

La quimioterapia óptima para ambos tipos histológicos de cáncer de esófago no es diferente en cuanto a supervivencia global (SG). Parece que hay una mejor tasa de respuesta a la quimioterapia prequirúrgica con el CEE, pero los pacientes con ACE que responden al tratamiento tienen un pronóstico mejor a largo plazo en comparación con sus homólogos con CEE, lo que probablemente explica la ausencia de diferencia en la SG.

2. **Manifestaciones clínicas y evaluación anterior al tratamiento.** El carcinoma esofágico suele estar asociado a disfagia progresiva y persistente. El dolor, la disfonía, la pérdida de peso y la tos crónica son manifestaciones adversas que indican diseminación del cáncer a estructuras regionales (p. ej., ganglios linfáticos mediastínicos) o a los nervios laríngeos recurrentes, o formación de una fístula entre el esófago y la vía respiratoria. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales (que pueden comprender los ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares, intratorácicos, diafragmáticos, del eje celíaco o periaórticos), el hígado y los pulmones.

   Normalmente, el diagnóstico se realiza mediante esofagografía, endoscopia y biopsia o citología por lavado. La estadificación debe basarse en la tomografía computarizada (TC) de abdomen y tórax, una exploración física minuciosa de los ganglios linfáticos cervicales y supraclaviculares y la tomografía por emisión de positrones (TEP)-TC para descartar la presencia de metástasis a distancia. En los pacientes sin metástasis, la ecoendoscopia esofágica (EEE) puede resultar útil para valorar la profundidad de la invasión tumoral, dada la diferencia en el tratamiento de las lesiones T1-T2 frente a T3-T4. La estadificación preoperatoria del cáncer de esófago con EEE sigue siendo insuficiente, debido a la incapacidad para evaluar los ganglios linfáticos con exactitud; la TEP-TC no parece mejorar la evaluación del estado de los ganglios linfáticos locorregionales. La laparoscopia tiene la ventaja de que modifica el tratamiento en más o menos el 20% de los pacientes que se han estadificado completamente de otro modo mediante TC, TEP-TC y EEE. Hay que realizar un broncoscopia para los tumores del tercio superior y medio con el fin de descartar la presencia de una fístula broncoesofágica. Es útil realizar una gammagrafía ósea en los pacientes con dolor óseo. La supervivencia

está relacionada con el estadio anatomopatológico, que sólo puede establecerse quirúrgicamente (tabla 7-1).

3. **Tratamiento y pronóstico.** El tratamiento principal del carcinoma esofágico en los estadios I y II es la resección quirúrgica. En torno a la mitad de los tumores esofágicos malignos son operables, y de estos, la mitad son resecables. La resección quirúrgica completa se traduce en una mediana de supervivencia de unos 18 meses, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 15% al 20%. En los pacientes con enfermedad más avanzada (estadio III), lo mejor es tratar con métodos no quirúrgicos, como mínimo inicialmente, por lo general con una asociación de radioterapia y quimioterapia. En los pacientes que responden a este tipo de tratamiento, puede que el carcinoma sea operable posterior-mente, mientras que en los pacientes con enfermedad metastásica lo mejor es administrar tratamiento sistémico. Las intervenciones paliativas para la alimentación del paciente, como las que implican una sonda de yeyunostomía o gastrostomía, pueden ser útiles si luego no hay que realizar una resección quirúrgica. Para la enfermedad metastásica, la mediana de supervivencia global es inferior a 1 año y la tasa de super-vivencia global a los 5 años es del 5% al 10%. El pronóstico está relacionado con el tamaño de la lesión, la profundidad de la penetración del esófago y la afectación ganglionar. Los ensayos clínicos controlados actuales están ayudando a determinar la pauta de quimioterapia y la asociación con radioterapia óptimas en el tratamiento prequirúrgico.

B. Politerapia para pacientes potencialmente curables

Los malos resultados obtenidos con la cirugía inmediata, debidos en parte a unas técnicas de estadificación inadecuadas, han hecho que desde hace algunos años se centre la atención en la politerapia preoperatoria con radioterapia, quimioterapia o ambas, seguido de cirugía (o en algunos casos sin cirugía posterior). Esta estrategia es polémica debido a la ambigüedad de la estadificación y a los resultados contradictorios de los ensayos clínicos aleatorizados. Cuando se emplea esta estrategia, es necesaria una estadificación agresiva que comprenda EEE, TC y laparoscopia y que con frecuencia se combina con la colocación de una sonda de yeyunostomía para proporcionar apoyo nutricional. Pese a los resultados contradictorios de los ensayos clínicos aleatorizados, los pacientes con enfermedad en estadios II y III con frecuencia son tratados de este modo.

TABLA 7-1 Sistema de estadificación TNM del carcinoma esofágico

Tumor primario

Tis	DAG
T1	Invade la lámina propia o la submucosa
T1a	Invade la lámina propia o la mucosa muscular
T1b	Invade la submucosa
T2	Invade la muscular propia
T3	Invade la adventicia
T4	Invade las estructuras adyacentes
T4a	Tumor resecable que invade la pleura, el pericardio o el diafragma
T4b	Tumor irresecable que invade otras estructuras adyacentes como la aorta, el cuerpo vertebral, la tráquea, etc.

Ganglios linfáticos regionales

N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia

M0	Ninguna
M1	Presentes

Clasificación por estadios del carcinoma escamoso* según el sistema TNM, el grado (G) y la localización del tumor†

0	Tis (DAG), N0, M0, G1/X, cualquier localización
IA	T1, N0, M0, G1/X, cualquier localización
IB	T1, N0, M0, G2-3, cualquier localización
	T2-3, N0, M0, G1/X, inferior/X
IIA	T2-3, N0, M0, G1/X, superior/medio
	T2-3, N0, M0, G2-3, inferior/X
IIB	T2-3, N0, M0, G2/3, superior/medio
	T1-2, N1, M0, cualquier G, cualquier localización
IIIA	T1-2, N2, M0, cualquier G, cualquier localización
	T3, N1, M0, cualquier G, cualquier localización
	T4a, N0, M0, cualquier G, cualquier localización
IIIB	T3, N2, M0, cualquier G, cualquier localización
IIIC	T4a, N1-2, M0, cualquier G, cualquier localización
	T4b, cualquier N, M0, cualquier G, cualquier localización
	Cualquier T, N3, M0, cualquier G, cualquier localización
IV	Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G

Clasificación por estadios del adenocarcinoma según el sistema TNM y el G

0	Tis(DAG), N0, M0, G1/X
IA	T1, N0, M0, G1-2/X
IB	T1, N0, M0, G3
	T2, N0, M0, G1-2/X
IIA	T2, N0, M0, G3
IIB	T3, N0, M0, cualquier G
	T1-2, N1, M0, cualquier G

Clasificación por estadios del adenocarcinoma según el sistema TNM y el G

IIIA	T1-2, N2, M0, cualquier G
	T3, N1, M0, cualquier G
	T4a, N0, M0, cualquier G
IIIB	T3, N2, M0, cualquier G
IIIC	T4a, N1-2, M0, cualquier G
	T4b, cualquier N, M0, cualquier G
IV	Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G

DAG, displasia de alto grado.
*O histología mixta que comprende un componente escamoso o no especificado.
†La localización del tumor primario se define por la posición del borde superior (proximal) del tumor en el esófago. Superior = 10 cm a < 25 cm, medio = 25 cm a < 30 cm e inferior = 30 cm a 45 cm, unión gastro-esofágica/cardias = 5 cm por debajo de la unión gastroesofágica.
Modificada del American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

1. **Quimioterapia prequirúrgica.** El National Cancer Institute Gastrointestinal Intergroup ha publicado un ensayo clínico aleatorizado realizado en 440 pacientes con ACE o CEE que comparó la quimioterapia prequirúrgica (cisplatino y fluorouracilo [CF] durante tres tandas) frente a la cirugía sola. Tras una mediana de seguimiento de 55,4 meses, no hubo diferencias en la mediana de supervivencia, la supervivencia a 1 año o la supervivencia a los 2 años entre ambos grupos. Estos resultados difieren de los datos del estudio de la Medical Research Council Clinical Trials Unit en Reino Unido, que incluyó a 802 pacientes aleatorizados a recibir dos tandas de la pauta CF prequirúrgica seguidos de cirugía frente a cirugía sola. Aproximadamente el 66% de los pacientes tenía adenocarcinoma. El seguimiento a largo plazo a los 6 años reveló una diferencia significativa en la SG a los 5 años (quimioterapia frente a cirugía sola, 23% frente a 17,1%; cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,84; intervalo de confianza, 95%, 0,72-0,98; p = 0,03) independientemente del subtipo histológico. Los diferentes porcentajes de las dos histologías contribuyen a las dificultades para interpretar estos ensayos clínicos.
2. **Radioterapia con cirugía, quimioterapia o ambas.** La radioterapia, ya sea como complemento preoperatorio o postoperatorio de la cirugía, no ha mejorado la SG en la mayoría de las series, con unas tasas de supervivencia a los 5 años que oscilan entre el 0% y el 10%. La politerapia con radioterapia y quimioterapia ha sido mejor. Además, la quimiorradioterapia simultánea es mejor que el tratamiento secuencial. En un ensayo clínico aleatorizado, el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85-01, que comparó la radioterapia sola con la radioterapia junto con quimioterapia en 121 pacientes, de los cuales el 88% presentaba cáncer escamoso, comunicó una tasa de supervivencia a los 5 años del 27% para el grupo de politerapia y del 0% para el grupo de radioterapia sola, con una mediana de supervivencia de 14,1 meses y 9,3 meses, respectivamente. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad en estadio T2 y no presentaba afectación ganglionar

según la TC.

a. Radioterapia y cisplatino y fluorouracilo

(1) Radioterapia. 180 cGy/día a 200 cGy/día durante 3 semanas, 5 días por semana, y luego 2 semanas adicionales en el campo de sobreimpresión hasta un total de 5040 cGy, *y*

(2) Fluorouracilo. 1 000 (mg/m^2)/día en infusión continua durante 4 días las semanas 1, 5, 8 y 11, con cisplatino en dosis de 75 mg/m^2 i.v. a una velocidad de 1 mg/min el día 1 de cada tanda. Reducir el fluorouracilo en caso de diarrea o estomatitis grave y el cisplatino en caso de neutropenia o trombocitopenia grave.

Los ensayos clínicos de fase II más recientes están investigando la radioterapia con otras asociaciones distintas de quimioterapia, entre ellas el cisplatino con un taxano, además de la adición de un fármaco dirigido, concretamente un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cuando puede realizarse, la cirugía probablemente es apropiada, porque la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia tienen restos de tumor. A pesar de que un elevado porcentaje de pacientes, el 25% en muchas series, tiene una respuesta patológica completa en el momento de la cirugía, la identificación preoperatoria de estos pacientes no es exacta. Un amplio metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que compararon la quimiorradioterapia prequirúrgica y cirugía frente a la cirugía sola incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1 116 pacientes. El metaanálisis reveló que la quimiorradioterapia prequirúrgica y la cirugía mejoraron la super-vivencia a los 3 años (p = 0,016) y redujeron la recidiva del cáncer a distancia y locorregional (p = 0,038). También se observó una tasa mayor de resección completa, aunque hubo una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento con la quimiorradioterapia prequirúrgica.

Por tanto, la asociación de quimioterapia y radioterapia es una estrategia razonable para los pacientes que rechazan la cirugía o cuya enfermedad es irresecable por motivos anatómicos o fisiológicos, en particular los que presentan CEE.

C. Tratamiento de la enfermedad avanzada (metastásica)

Algunos fármacos poseen actividad moderada cuando se utilizan solos, como el cisplatino, el carboplatino, el fluorouracilo, la bleomicina, el paclitaxel, el docetaxel, el irinotecán, la gemcitabina, el metotrexato, la mitomicina, la vinorelbina y la doxorubicina. Las tasas de respuesta oscilan entre el 15% y el 30% y suelen ser breves. La mayoría de los datos hacen referencia al CEE, salvo en el caso del paclitaxel, que parece tener la misma efi cacia en ambos tipos histológicos. Parece que los fármacos más activos son el cisplatino, el paclitaxel y el fluorouracilo. Los pacientes sin antece-dentes de quimioterapia tienen más probabilidades de responder que los pacientes que han recibido tratamiento

anteriormente. La monoquimioterapia es menos útil que la poliquimioterapia, debido a su tasa de respuesta más baja y a la breve duración de la misma. Las pautas basadas en el cisplatino son las que se han evaluado más exhaustivamente. A continuación figuran algunas de las pautas más activas (para el adenocarcinoma de esófago distal y la unión gastroesofágica, v. apartado II).

1. **Cisplatino y fluorouracilo**
   a. **Cisplatino.** 75 mg/m^2 a 100 mg/m^2 i.v. el día 1.
   b. **Fluorouracilo. (1000 mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 5. Repetir cada 28 días.**
2. **Paclitaxel y cisplatino**
   a. **Paclitaxel.** 175 mg/m^2 i.v. el día 1.
   b. **Cisplatino.** 75 mg/m^2 i.v. el día 1. Repetir cada 21 días.
3. **Carboplatino y paclitaxel**
   a. **Carboplatino.** Según un área bajo la curva de 5 i.v. el día 1.
   b. **Paclitaxel.** 200 mg/m^2 i.v. el día 1. Repetir cada 21 días.
4. **Paclitaxel junto con CF**
   a. **Paclitaxel.** 175 mg/m^2 i.v. durante 3 h el día 1.
   b. **Cisplatino.** 20 (mg/m^2)/día i.v. los días 1 a 5.
   c. **Fluorouracilo.** 750 (mg/m^2)/día en infusión intravenosa continua los días 1 a 5. Repetir cada 28 días.
5. **Cisplatino e irinotecán**
   a. **Irinotecán.** 65 mg/m^2 i.v. los días 1, 8, 15 y 22.
   b. **Cisplatino.** 30 mg/m^2 i.v. los días 1, 8, 15 y 22. La pauta se repite cada 6 semanas.
6. **Irinotecán junto con fluorouracilo y ácido folínico**
   a. **Irinotecán.** 180 mg/m^2 i.v. durante 30 min seguido de una pausa de 30 min.
   b. **Ácido folínico.** 125 mg/m^2 i.v. durante 15 min.
   c. **Fluorouracilo.** 400 mg/m^2 i.v. durante 3 min a 4 min.
   d. **Fluorouracilo.** 1200 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua durante 2 días. La pauta se repite cada 2 semanas.
7. **Cetuximab.** La adición de cetuximab a la quimioterapia principal todavía no ha demostrado una supervivencia sin progresión o una ventaja de SG significativa, pero parece mejorar las tasas de respuesta. Un amplio ensayo clínico (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 1206/Cancer and Leukemia Group B 80403) concluyó recientemente la fase de inclusión de pacientes y debería aclarar más el beneficio del cetuximab en esta enfermedad.
8. El **tratamiento de segunda línea** puede escogerse de la lista de otras pautas de politerapia o los fármacos únicos, entre ellos el metotrexato en dosis de 40 mg/m^2 i.v. por semana; la bleomicina en dosis de 15 U/m^2 i.v. dos veces por semana; la vinorelbina en dosis de 25 mg/m^2 i.v. por semana, o la mitomicina, 20 mg/m^2 i.v. cada 4 a 6 semanas. No obstante, estas opciones

de tratamiento no están recogidas actualmente en las directrices de tratamiento de la enfermedad, como por ejemplo en las de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

D. Tratamiento complementario

Durante las pautas de politerapia casi siempre aparece esofagitis y con frecuencia se necesita apoyo nutricional, preferiblemente con una sonda de enterostomía. La alimentación periférica es difícil con la administración continua de quimioterapia. Hay que evitar las sondas de gastrostomía en los pacientes con lesiones potencialmente resecables debido a la necesidad habitual de realizar una interposición o sustitución gástrica de la resección esofágica.

E. Seguimiento

En los pacientes asintomáticos que han recibido tratamiento potencialmente curativo, puede realizarse una anamnesis y una exploración física cada 3 a 6 meses del primer al tercer año, cada 6 meses del tercer al quinto año y luego cada año. Hay que realizar una TC, una endoscopia, análisis bioquímicos y un hemograma completo según esté indicado en la clínica.

II. CARCINOMA GÁSTRICO

A. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

1. **Epidemiología.** La incidencia del cáncer gástrico ha disminuido de forma drástica en Estados Unidos desde principios de siglo, aunque se ha estabilizado en los últimos 20 años. En 1930, el cáncer gástrico era la principal causa de muerte por cáncer y ahora ocupa el duodécimo puesto; no obstante, es el cuarto cáncer más mortal en todo el mundo. Sin embargo, no se ha observado ninguna mejora durante las dos últimas décadas, con unas tasas de supervivencia que oscilan entre el 45% y el 71% en la enfermedad sin afectación ganglionar y entre el 5% y el 30% en la enfermedad con afectación ganglionar o metastásica. La relación hombre frente a mujer es de casi 2 a 1. El cáncer gástrico sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres en Japón y también es frecuente en China, Finlandia, Polonia, Perú y Chile. Una tasa elevada de gastritis crónica y metaplasia intestinal gástrica está asociada a una incidencia elevada de cáncer gástrico. *Helicobacter pylori* influye en este tipo de alteraciones y en el cáncer gástrico, especialmente el tipo «intestinal» más distal, además de en la úlcera gastroduodenal. Aunque la incidencia en Estados Unidos ha disminuido, la localización de los tumores gástricos malignos ha migrado en dirección proximal. Casi la mitad de los tumores gástricos malignos que aparecen en los hombres caucásicos son proximales (unión gastroesofágica, cardias y curvatura menor proximal).
2. **Manifestaciones clínicas y evaluación.** Los síntomas más habituales son pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, alteraciones en las defecaciones, cansancio, anorexia y disfagia. Generalmente el diagnóstico se realiza mediante endoscopia y biopsia, aunque con frecuencia la esofagografía resulta útil. La ecoendoscopia se emplea cada vez más; es más exacta para calcular la profundidad del cáncer en la pared gástrica que para determinar la afectación ganglionar. La laparoscopia también es útil para

mejorar la estadificación clínica, ya que puede identificar con mayor exactitud las metástasis peritoneales y evaluar más a fondo el hígado. Las metástasis aparecen en el hígado, el páncreas, el epiplón, el esófago y los conductos biliares por extensión directa y en los ganglios linfáticos regionales y a distancia, como los de la zona supraclavicular izquierda. Las metástasis pulmonares y óseas son un hallazgo tardío. La estadificación de un posible cáncer gástrico debe comprender inicialmente TC de tórax, abdomen y pelvis. Los marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno del cáncer (CA) 19-9 y el CA 72-4 pueden ser útiles para la valoración posterior de la respuesta al tratamiento. El pronóstico queda reflejado por la estadificación exacta (tabla 7-2). El método de estadificación revisado clasifica a los pacientes según el número de ganglios linfáticos regionales afectados patológicamente. La clasificación por estadios es de uno a dos ganglios afectados (N1), de tres a seis ganglios afectados (N2) y siete o más ganglios afectados (N3).

3. **Tratamiento y pronóstico.** La mayoría de los tumores gástricos malignos son adenocarcinomas. Los factores pronósticos importantes comprenden el grado tumoral y el aspecto macroscópico. Las lesiones infiltrantes difusas tienen menos probabilidades de curarse que las lesiones no ulcerativas bien circunscritas. La presencia de afectación de los ganglios linfáticos regionales o afectación de los órganos adyacentes en la muestra quirúrgica indica una mayor probabilidad de recidiva, al igual que la presencia de disfagia en el momento del diagnóstico. Los pacientes con lesiones proximales o lesiones que exigen una gastrectomía total antes que parcial también presentan un mayor riesgo.

   La contribución de la linfadenectomía extendida (disección D1 frente a D2) a la ventaja de supervivencia es controvertida. Los cirujanos japoneses han promovido de forma generalizada la disección D2; no obstante, los ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos los ensayos del Dutch Gastric Cancer Group y el Medical Research Council, no han revelado una ventaja de supervivencia de la linfadenectomía D2 frente a D1. Sin embargo, se ha observado una mayor morbimortalidad en los pacientes sometidos a la disección D2.

B. Tratamiento de la enfermedad avanzada (metastásica, localmente irresecable o recurrente)

1. Los fármacos que poseen actividad en **monoterapia** comprenden la epirubicina, la mitomicina, la doxorubicina, el cisplatino, el etopósido, el fluorouracilo, el irinotecán, la hidroxiurea, los taxanos y las nitrosoureas. La monoterapia presenta una baja tasa de respuesta (15-30%), una duración breve de la respuesta y pocas respuestas completas, y tiene pocas repercusiones en la supervivencia.
2. La **politerapia** se utiliza más que la monoterapia, en gran parte debido a una tasa de respuesta más alta, una mayor frecuencia de respuestas completas y a la posibilidad de una supervivencia más prolongada. Un amplio estudio aleatorizado de fase III (V325) en el que participaron en su mayoría pacientes

con cáncer gástrico metastásico puso de manifiesto una tasa de respuesta mejorada (36% frente a 26%), un retraso del tiempo hasta la progresión (5,6 meses frente a 3,7 meses), mejor SG (18,4% frente a 8,8% a los 2 años), retraso del deterioro de la funcionalidad y retraso del deterioro de la calidad de vida con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF) en comparación con la pauta CF. Las diferencias significativas en los efectos secundarios de grado 3 a 4 de la pauta DCF, entre ellos diarrea (19% frente a 8%), neutropenia (82% frente a 57%), neutropenia febril (29% frente a 12%) y alteraciones neurosensitivas (8% frente a 3%) en comparación con la pauta CF han limitado su uso como pauta de quimioterapia habitual. Por tanto, la pauta DCF como tratamiento para la enfermedad avanzada representa una opción de inicio; no obstante, la toxicidad es un motivo importante de preocupación.

TABLA 7-2 Sistema de estadificación TNM del carcinoma gástrico

Tumor primario	
Tis	Carcinoma localizado
T1	Invade la lámina propia, la mucosa muscular o la submucosa
T1a	Invade la lámina propia o la mucosa muscular
T1b	Invade la submucosa
T2	Invade la muscular propia
T3	Penetra en el tejido conjuntivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral ni las estructuras adyacentes*
T4	Invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes*
T4a	Invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	Invade las estructuras adyacentes*
Ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
M0	Ninguna
M1	Presentes
Clasificación por estadios	
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T1, N1, M0
	T2, N0, M0
IIA	T1, N2, M0
	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
IIB	T1, N3, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T4a, N0, M0
IIIA	T2, N3, M0
	T3, N2, M0
	T4a, N1, M0
IIIB	T3, N3, M0
	T4a, N2, M0
	T4b, N0-1, M0
IIIC	T4a, N3, M0
	T4b, N2-3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

*Estructuras adyacentes: bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado, retroperitoneo.
Modificada del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

a. DCF. Dexametasona en dosis de 8 mg v.o. dos veces al día, 1 día antes de la quimioterapia, el día del tratamiento y al día siguiente.

(1) Docetaxel. 75 mg/m^2 en infusión i.v. de 1 h.

(2) Cisplatino. 75 mg/m^2 en infusión i.v. de 2 h.

(3) Fluorouracilo. 750 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 5. La pauta se repite cada 21 días.

b. CF

(1) Cisplatino. 100 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(2) Fluorouracilo. 1000 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 5. La pauta se repite cada 21 días.

Un estudio realizado en Reino Unido aleatorizó a 274 pacientes a recibir epirubicina, cisplatino y fluorouracilo en infusión prolongada (ECF) o fluorouracilo, doxorubicina y metotrexato, que era la pauta de referencia en ese momento. Los resultados favorecieron a la pauta ECF, con una mejor tasa de respuesta (45% frente a 20%), una mejora de 2 meses en la mediana de supervivencia y una mejor SG a los 2 años (14% frente a 5%).

c. ECF

(1) Epirubicina. 50 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1 seguida de CF.

(2) Cisplatino. 60 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(3) Fluorouracilo. 200 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 21. La pauta se repite cada 21 días.

El estudio REAL 2 incluyó a 1002 pacientes, en su mayoría con cáncer gástrico y gastroesofágico metastásico, y los aleatorizó en un diseño dos por dos a recibir una de cuatro pautas que contenían antraciclinas: ECF u oxaliplatino (EOF), además de epirubicina y capecitabina con cisplatino (ECX) u oxaliplatino (EOX). Los autores concluyeron que la capecitabina no era inferior al fluorouracilo y que el oxaliplatino no era inferior al cisplatino. Cabe destacar que las pautas que contenían oxaliplatino parecían tolerarse mejor que las pautas con cisplatino. Un análisis secundario de subgrupos sugirió una ventaja de supervivencia de la pauta EOX frente a la ECF.

d. EOF

(1) Epirubicina 50 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1 seguida de oxaliplatino y fluorouracilo.

(2) Oxaliplatino 130 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(3) Fluorouracilo 200 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 21. La pauta se repite cada 21 días.

e. EOX

(1) Epirubicina. 50 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1 seguida de oxaliplatino y capecitabina.

(2) Oxaliplatino. 130 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(3) Capecitabina. 625 mg/m^2 dos veces al día los días 1 a 21. La pauta se repite cada 21 días.

f. ECX

(1) Epirubicina. 50 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1 seguida de cisplatino y capecitabina.

(2) Cisplatino. 60 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(3) Capecitabina. 625 mg/m^2 dos veces al día los días 1 a 21. La pauta se repite cada 21 días.

Más recientemente, el ensayo clínico ToGA incluyó a 584 pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo (inmunohistoquímica 3+, hibridación *in situ* por fluorescencia [FISH]+ o ambas) para recibir fluorouracilo o capecitabina con cisplatino que además fueron aleatorizados a recibir trastuzumab o un placebo. Los autores observaron una mejor tasa de respuesta (47,3% frente a 34,5%), una mejor supervivencia sin progresión y una mejor mediana de SG (13,8 meses frente a 11,1 meses). Éste es el primer biofármaco que ha demostrado una ventaja de supervivencia concluyente en el cáncer gástrico.

g. CF o cisplatino y capecitabina con trastuzumab. Obsérvese que esta pau ta es adecuada sólo para los pacientes HER2 positivos, definidos por inmunohistoquímica 3+ o FISH+.

(1) Fluorouracilo. 800 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1 a 5 *o* capecitabina en dosis de 1000 mg/m^2 v.o. dos veces al día los días 1 a 14.

(2) Cisplatino. 80 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(3) Trastuzumab. 8 mg/kg i.v. como dosis de carga durante 90 min el día 1. Si se tolera, entonces la dosis de la siguiente tanda es de 6 mg/kg i.v. durante 30 min a 90 min. La pauta se repite cada 21 días.

Si la enfermedad se estabiliza después de seis tandas, entonces *sólo* se administra la dosis de mantenimiento de trastuzumab hasta la progresión.

Se recomienda realizar una ecocardiografía basal cada 3 meses para determinar el deterioro asintomático de la fracción de eyección que se observa con el trastuzumab.

Actualmente, la NCCN apoya el uso de las pautas DCF y ECF en el cáncer gástrico avanzado con un nivel de evidencia de categoría 1, pero pautas como el irinotecán y cisplatino, el oxaliplatino y una fluoropirimidina, la pauta DCF modificada, el irino tecán y una fluoropirimidina, y las pautas basadas en el paclitaxel están avaladas por un nivel de evidencia de categoría 2B.

h. Irinotecán y fluorouracilo

(1) Irinotecán. 80 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 seguido de **ácido** folínico y fluorouracilo.

(2) Ácido folínico. 500 mg/m^2 i.v. durante 2 h los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 seguido inmediatamente de fluorouracilo.

(3) Fluorouracilo. 2000 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 22 h los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36. La pauta se repite cada 7 semanas (6 semanas de tratamiento seguidas de 1 semana de descanso).

i. Irinotecán y cisplatino

(1) Irinotecán. 65 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1, 8, 15 y 22.

(2) Cisplatino. 30 mg/m^2 i.v. durante 2 h los días 1, 8, 15 y 22. La tanda se repite cada 6 semanas.

j. Oxaliplatino y fluorouracilo

(1) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1.

(2) Ácido folínico. 200 mg/m^2 i.v. durante 2 h seguido de fluorouracilo.

(3) Fluorouracilo. 2600 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 24 h. Esta pauta se repite cada 2 semanas.

k. Paclitaxel y cisplatino

(1) Paclitaxel. 100 mg/m^2 i.v. durante 1 h los días 1 y 8 seguido de cisplatino.

(2) Cisplatino. 30 mg/m^2 i.v. durante 30 min (con 2 l de solución salina isotónica) los días 1 y 8. Esta pauta se repite cada 21 días.

l. Fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FLO)

(1) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h el día 1.

(2) Ácido folínico. 200 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h el día 1, seguido de fluorouracilo.

(3) Fluorouracilo. 2600 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 24 h. Esta pauta se repite cada 2 semanas.

m. FLO y docetaxel

(1) Oxaliplatino, ácido folínico y fluorouracilo como se ha indicado antes.

(2) Docetaxel. 50 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h el día 1. Esta pauta se repite cada 2 semanas. Se ha demostrado que esta pauta DCF «modificada» tiene un patrón de efectos adversos más aceptable que la pauta DCF del estudio V325 (neutropenia complicada, 3,8% frente 29%).

n. Capecitabina y cisplatino

(1) Capecitabina. 1000 mg/m^2 v.o. dos veces al día los días 1 a 14.

(2) Cisplatino. 80 mg/m^2 i.v. el día 1. Esta pauta se repite cada 21 días.

C. Quimioterapia posquirúrgica

En 2001 se publicó un metaanálisis de más de 3 658 participantes en ensayos clínicos (21 comparaciones) que fueron aleatorizados a recibir quimioterapia posquirúrgica frente a sólo cirugía. Este metaanálisis reveló una pequeña ventaja de supervivencia para los pacientes que habían recibido quimioterapia posquirúrgica (riesgo de muerte un 18% menor, CRI = 0,82, $p < 0{,}001$).

Además, en 2006 se publicó el ensayo clínico europeo MAGIC, que incluyó a 503 pacientes con cáncer gástrico que fueron aleatorizados a recibir cirugía sola frente a tres tandas preoperatorias y tres tandas postoperatorias de la pauta con

ECF. Los pacientes que recibieron quimioterapia presentaron una reducción considerable del estadio de sus tumores, con una mejora de la supervivencia sin progresión (19 meses frente a 13 meses; $p = 0{,}0001$), la mediana de supervivencia (24 meses frente a 20 meses, $p = 0{,}02$) y la supervivencia a los 5 años (36% frente a 23%, $p = 0{,}009$). Puesto que sólo el 55% de los pacientes pudo iniciar la quimioterapia posquirúrgica, se ha dado por supuesto que la quimioterapia prequirúrgica proporcionó el beneficio más importante. Se están estudiando otras pautas preoperatorias, entre ellas asociaciones con la radioterapia.

D. Politerapia

El Gastrointestinal Intergroup de Estados Unidos ha comunicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado realizado en 556 pacientes que compara la cirugía con o sin quimioterapia posquirúrgica (fluorouracilo y ácido folínico) y la asociación de quimioterapia y radioterapia seguida de dos tandas adicionales de quimioterapia. Los pacientes tenían adeno-carcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica resecado en estadios IB a IV M0. La politerapia postoperatoria produjo un beneficio estadísticamente significativo frente a la cirugía sola en la mediana de supervivencia (36 meses frente a 27 meses, respectivamente; $p = 0{,}005$). Aunque el estudio no reveló ninguna diferencia significativa en la supervivencia sin recaída o la SG según la extensión de la linfadenectomía, el 54% de los pacientes se sometió a una linfadenectomía D0 (una intervención quirúrgica que no extirpaba todos los ganglios linfáticos N1), el 36%, a una disección D1 y sólo el 10%, a una disección D2 (incluye los ganglios linfáticos perigástricos, celíacos, esplénicos, de la arteria hepática y del cardias). Los principales efectos secundarios (grado 3 o superior) en el grupo de quimiorradioterapia fueron predominantemente hematológicos (54%) y digestivos (33%).

E. Pauta mixta posquirúrgica recomendada

1. **Quimioterapia anterior a la radioterapia (tanda 1)**
   - **a. Ácido folínico.** 20 mg/m^2 en inyección i.v. rápida los días 1 a 5.
   - **b. Fluorouracilo.** 425 mg/m^2 en inyección i.v. rápida los días 1 a 5.
2. **Radioterapia y quimioterapia**
   - **a. Radioterapia.** 45 Gy en una dosis de 180 cGy/día en el tumor (o el lecho del tumor) y las cadenas ganglionares durante 5 días por semana hasta un total de 5 semanas (empezar 28 días después de la quimioterapia inicial).
   - **b. Quimioterapia.** Se inicia el primer día de la radioterapia y se repite durante los 3 últimos días de la radioterapia.
     - **(1) Ácido folínico.** 20 mg/m^2 en inyección i.v. rápida seguido de fluorouracilo en dosis de 400 mg/m^2 en inyección i.v. rápida los primeros 4 días y los últimos 3 días de la radioterapia.
3. **Quimioterapia posterior a la radioterapia.** Un mes después de concluir la quimiorradioterapia, repetir la tanda 1 dos veces más con 1 mes de diferencia entre las tandas.

F. Seguimiento

Los estudios posteriores razonables en los pacientes en remisión después de la cirugía comprenden una anamnesis y una exploración física cada 3 a 6 meses entre el primer y el tercer año, cada 6 meses entre el tercer y el quinto año, y a partir de

entonces, anualmente. Hay que realizar un hemograma completo, análisis bioquímicos, endoscopia y estudios radiológicos de imagen según esté clínicamente indicado. Se recomienda el aporte complementario de vitamina B_{12} en los pacientes sometidos a resecciones proximales o gastrectomía total.

G. Complicaciones

Los efectos secundarios hematológicos y digestivos de la quimioterapia pueden acentuarse por la radioterapia simultánea. Si las complicaciones son lo suficientemente graves, hay que evitar administrar quimioterapia, radioterapia o ambas hasta que haya una mejoría. Se contempla la posibilidad de tratar con dosis reducidas. Los factores de crecimiento hematopoyéticos pueden ser beneficiosos para prevenir infecciones graves debidas a la neutropenia, pero su uso todavía no se ha traducido en una mejora de la supervivencia.

H. Tratamiento de la enfermedad resistente

Si la enfermedad sufre una recidiva o una progresión con las pautas de tratamiento recomendadas, lo razonable es plantearse el uso de asociaciones que contengan fármacos que no se hayan administrado antes.

III. CÁNCER DEL INTESTINO DELGADO

A. Tumores neuroendocrinos (TNE)

Los tumores carcinoides son los TNE del intestino delgado más habituales y suelen aparecer en el apéndice y el íleon. Pueden presentarse en otras partes del tubo digestivo, pero con mucha menor frecuencia. Los criterios histológicos habituales de malignidad no siempre son aplicables. Los TNE suelen ser menos invasores que los adenocarcinomas del intestino delgado. Por lo general, los factores pronósticos negativos comprenden la presencia de metástasis ganglionares, un índice Ki67 elevado (> 5%), un índice mitótico elevado, la presencia de síntomas clínicos, un tumor de más de 2 cm de tamaño y una concentración elevada de cromogranina A o de subproductos de tumores hormonalmente activos. La SG a los 5 años es de aproximadamente el 60%, una cifra inferior a la de otros TNE del tubo digestivo. Los TNE del íleon suelen ser más invasores que los TNE apendiculares. Las localizaciones metastásicas más habituales comprenden los ganglios linfáticos (89,8%), el hígado (44,1%), el pulmón (13,6%), el peritoneo (13,6%) y el páncreas (6,8%), con afectación de los órganos adyacentes debido a la fibrosis extendida característica de este tipo de tumor (tabla 7-3).

1. **Síndrome carcinoide.** Aproximadamente el 10% de los pacientes con TNE presenta síndrome carcinoide, cuyos síntomas son diarrea, cólicos, malabsorción, eritema, broncoconstricción y valvulopatía cardíaca (secuela tardía). Alrededor del 90% de los pacientes que presentan TNE sintomáticos tienen enfermedad con metástasis hepáticas, que pueden ser indetectables en las pruebas de imagen. Se cree que la serotonina es la causante de los síntomas abdominales. Su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), se excreta en grandes cantidades en la orina y es un marcador útil de la actividad de la enfermedad cuando se cuantifica durante un período de 24 h. Otros marcadores pueden estar elevados, entre ellos la cromogranina A, que es el marcador de los tumores carcinoides que presenta cifras superiores a las normales con mayor frecuencia. Los síntomas pueden responder al

tratamiento antidiarreico simple. El eritema provocado por el síndrome se ha atribuido a la bradicinina, que se forma por la interacción de la calicreína (producida por el tumor) con una proteína plasmática. Si las medidas sintomáticas simples no son suficientes, el mejor tratamiento es la octreotida acetato, un análogo sintético de la somatostatina de acción prolongada. Este fármaco, que se inyecta en una dosis inicial habitual de 150 µg por vía subcutánea (s.c.) cada 8 h o en la formulación de liberación y acción prolongadas en una dosis de 20 mg a 30 mg i.m. cada mes, reduce eficazmente la secreción de serotonina y otros péptidos gastroenteropancreáticos como la insulina o la gastrina. Ha resultado útil para mejorar los síntomas de los tumores carcinoides (p. ej., rubor y diarrea). Un problema habitual con el tratamiento con octreotida es la malabsorción de las grasas, y por tanto, puede estar justificada la adición de tratamiento restitutivo con enzimas pancreáticas. La octreotida reduce la excreción del 5-HIAA.

TABLA 7-3 Sistema de estadificación TNM de los tumores neuroendocrinos*

Tumor primario	
T1	Invade la lámina propia o la submucosa y mide ≤ 1cm
T2	Invade la muscular propia o mide > 1 cm
T3	Invade la muscular propia hasta el tejido subseroso sin penetrar en la serosa de recubrimiento (tumores del yeyuno o íleon) o invade el páncreas o el retroperitoneo (tumores de la ampolla de Vater o el duodeno) o penetra en las estructuras sin peritoneo
T4	Invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos
Ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Clasificación por estadios	
I	T1, N0, M0
IIA	T2, N0, M0
IIB	T3, N0, M0
IIIA	T4, N0, M0
IIIB	Cualquier T, N1, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

*Sólo para el duodeno, la ampolla de Vater, el yeyuno y el íleon.

2. Tratamiento de los TNE avanzados

a. Fármacos eficaces. Un reciente estudio alemán de amplio alcance, aleatorizado, a doble ciego y de fase IIIB (PROMID) trató a pacientes

con TNE del intestino medio con octreotida de liberación y acción prolongadas en dosis de 30 mg i.m. cada 4 semanas o un placebo como tratamiento de elección. La mediana hasta la progresión del tumor mejoró con el tratamiento con octreotida (14,3 meses frente a 6 meses; CRI = 0,34; p = 0,00007). Este efecto persistió independientemente de si el tumor estaba activo (es decir, presencia de síndrome carcinoide) o no. Cabe destacar que el 95% de estos pacientes presentaba un índice Ki67 inferior al 2% y la mayoría tenía una carga tumoral hepática inferior o igual al 10%, lo que pareció ser un factor pronóstico importante en los análisis de subgrupos. La mediana de SG fue de unos 73,7 meses en el grupo placebo y no se había alcanzado en el grupo de octreotida de liberación y acción prolongadas; no pudieron extraerse conclusiones dado el número reducido de muertes que se observaron durante el estudio.

(1) Monoterapia con octreotida. La octreotida de liberación y acción prolongadas se administra en una dosis de 20 mg a 30 mg i.m. cada 14 a 28 días. Hay que considerar la administración previa y solapada durante aproximadamente 2 semanas de octreotida acetato en dosis de 150 μg s.c. tres veces al día para evaluar la tolerancia con un fármaco de acción corta y para permitir luego que la for mulación de liberación y acción prolongadas alcance la si tua ción de equilibrio. La octreotida puede mantenerse pese a la progresión con fármacos adicionales de segunda línea.

Se ha demostrado que los antineoplásicos como la doxorubicina, el fluorouracilo, la dacarbazina y la estreptozocina tienen una escasa actividad en esta enfermedad. El estudio ECOG E1281 aleatorizó a 249 pacientes con carcinoide avanzado a recibir fluorouracilo y doxorubicina o fluorouracilo y estreptozocina y observó una tasa de respuesta (16%) y una supervivencia sin progresión (aproximadamente 5 meses) comparables, pero los investigadores comunicaron una mejora significativa de la mediana de SG para el grupo de estreptozocina (24,3 meses frente a 15,7 meses; p = 0,02). Cabe destacar que el cruce al grupo de dacarbazina dio lugar a una tasa de respuesta del 8% y a una mediana de SG de 11,9 meses. Se utilizaron las siguientes pautas:

(2) Estreptozocina y fluorouracilo

(a) Estreptozocina. 500 (mg/m^2)/día en inyección i.v. rápida los días 1 a 5.

(b) Fluorouracilo. 400 (mg/m$^{2)}$/día i.v. los días 1 a 5 y 36 a 40. Esta pauta se repitió cada 10 semanas.

(3) Dacarbazina. 250 (mg/m$^{2)}$/día en inyección i.v. rápida los días 1 a 5. Esta pauta se repitió cada 4 semanas.

(4) Interferón α. 3 a 6 × 106 U/día o 10 × 106 U tres veces por semana.

Se ha demostrado que los fármacos dirigidos son prometedores en los TNE. Algunos datos indican que se obtienen respuestas con el interferón α, entre ellas respuestas en asociación con la octreotida y en algunos

pacientes tratados antes con quimioterapia. Un estudio de fase III reciente no puso de manifiesto una diferencia estadística entre el interferón α y la asociación de estreptozocina y fluorouracilo.

(5) Sunitinib. Se ha observado que una dosis de 50 mg/día v.o. durante 4 semanas con una pausa de 2 semanas (tandas de 6 se manas) tenía actividad en los tumores carcinoides, con una mediana de 10,2 meses hasta la progresión.

(6) Otros fármacos activos, como el bevacizumab en dosis de 15 mg/kg i.v. cada 3 semanas, pusieron de manifiesto una mejora de la supervivencia sin progresión frente al interferón α-2b pegilado en dosis de 0,5 mg/kg s.c. cada semana en asociación con la octreotida de liberación y acción prolongadas en un estudio de fase II del Southwest Oncology Group (SWOG). Actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III del SWOG (S0518) que compara el tratamiento con bevacizumab con el del interferón.

Cuando la enfermedad se limita al hígado, a veces es posible conseguir un alivio considerable de los síntomas con la embolización arterial hepática, la quimioembolización o, más recientemente, las microesferas de itrio-90. Hay que destacar que los TNE o los tumores carcinoides atípicos/microcíticos de pulmón poco diferenciados se tratan con una pauta de tratamiento de cáncer microcítico de pulmón.

b. Precauciones. El tratamiento de los tumores carcinoides puede desencadenar o agravar el síndrome carcinoide durante los primeros días de tratamiento. Habría que tener disponibles los anta gonistas de la serotonina ciproheptadina y metisergida, además de octreotida.

B. Adenocarcinomas

Los adenocarcinomas del intestino delgado son tan infrecuentes que no existe una gran experiencia en el tratamiento con quimioterapia. La supervivencia de los pacientes con cáncer del intestino delgado depende del estadio (tabla 7-4). En los casos de enfermedad irresecable o recidiva local, puede plantearse el uso de radioterapia y fluorouracilo en infusión. Las pautas de quimioterapia empleadas para el cáncer colorrectal avanzado (p. ej., oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y ácido folínico) también suelen utilizarse para tratar a los pacientes con adenocarcinoma del intestino delgado.

IV. CÁNCER DEL INTESTINO GRUESO

A. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

En conjunto, los tumores colorrectales son, con diferencia, las neoplasias malignas más frecuentes del tubo digestivo y son responsables de la mayo-ría de las muertes. Aproximadamente la mitad de los pacientes en los que se detecta un cáncer del intestino grueso se recuperan mediante cirugía, que sigue siendo la única modalidad de tratamiento curativa. La recidiva local es mucho más frecuente en el cáncer rectal (40-50% en los pacientes no irradiados). Alrededor de la mitad de las recidivas del cáncer del intestino grueso aparecen en el hígado.

TABLA 7-4 Sistema de estadificación TNM del carcinoma del intestino delgado

Tumor primario	
Tis	Carcinoma localizado
T1a	Invade la lámina propia
T1b	Invade la submucosa*
T2	Invade la muscular propia
T3	Invade la muscular propia hasta la subserosa o el tejido perimuscular sin peritoneo* con una extensión ≤ 2 cm
T4	Perfora el peritoneo visceral o invade directamente otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
M0	Ninguna
M1	Presentes
Clasificación por estadios	
0	Tis, N0, M0
I	T1-2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4, N0, M0
IIIA	Cualquier T, N1, M0
IIIB	Cualquier T, N2, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

*El tejido perimuscular sin peritoneo, en cuanto al yeyuno e íleon, forma parte del mesenterio y, en cuanto a las zonas del duodeno sin serosa, forma parte de la superficie de contacto con el páncreas. Modificada del American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

1. **Estadificación.** Un sistema de estadificación que se utilizaba en el pasado de forma habitual era la clasificación de Dukes, incluida la clasificación modificada de Astler-Coller. Actualmente se recomienda el sistema de estadificación TNM del cáncer colorrectal (tabla 7-5). La séptima edición del *American Joint Committee on Cancer Staging Manual* modificó los grupos de la enfermedad en estadio II, estadio III y estadio IV ampliando las definiciones de T4, N y M para reflejar más fielmente las amplias variaciones que se observan en la supervivencia. Por ejemplo, utilizando la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results, la supervivencia observada a los 5 años para los pacientes con T4N0 varía en más de un 10% si se establece una distinción entre la penetración del peritoneo visceral y la invasión (T4a) o la adherencia a las estructuras adyacentes (T4b). Lo mismo ocurre cuando la estadificación N1 y N2 se subclasifica como afectación de un ganglio linfático (N1a), afectación de uno a tres ganglios linfáticos (N1b), afectación de cuatro a seis ganglios linfáticos (N2a) y, finalmente, afectación

de siete o más ganglios linfáticos (N2b). Además, los depósitos tumorales separados pero adyacentes al tumor primario sin indicios de tejido ganglionar se clasifican como estadio N1c. Las metástasis se subclasifican como metástasis solitaria (M1a) o más de una metástasis, dados los datos que indican que aproximadamente el 20% de los pacientes que se someten a una resección hepática por un cáncer colorrectal metastásico no tienen enfermedad a los 5 años. Este método de estadificación patológica es útil para seleccionar a los pacientes que tienen un riesgo lo suficientemente alto como para justificar la administración de tratamientos posquirúrgicos como la quimioterapia o la radioterapia (cáncer rectal), además de los pacientes con en fermedad metastásica que todavía podrían beneficiarse a largo plazo de un procedimiento quirúrgico o intervencionista. El mejor momento para realizar una estadificación exacta es durante la cirugía. Las TC de abdomen, tórax y pelvis son útiles para la evaluación preoperatoria de la afectación extraintestinal, pero los resultados pueden dar negativos falsos cuando hay implantes peritoneales pequeños. Rara vez son necesarias gammagrafías óseas, salvo para la evaluación del dolor óseo, porque las metástasis óseas aparecen más bien en estadios avanzados de la enfermedad. Se contempla el uso de la TEP para determinar la presencia de metástasis.

TABLA 7-5 Sistema de estadificación TNM del carcinoma colorrectal

Tumor primario	
Tis	Carcinoma localizado e intramucoso (en la lámina propia)
T1	Invade la mucosa muscular hasta la submucosa
T2	Invade la muscular propia
T3	Invade la muscular propia hasta los tejidos pericolorrectales
T4a	Penetra en la superficie del peritoneo visceral
T4b*	Invade directamente otros órganos o estructuras o está adherido a otros órganos o estructuras
Ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Uno más depósitos tumorales† en la subserosa, el mesenterio o los tejidos pericólicos o perirrectales sin peritoneo, sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en más de 4 ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia	
M0	Ninguna
M1a	Metástasis limitada a un órgano o localización anatómica
M1b	Metástasis en más de un órgano/localización anatómica o el peritoneo
Clasificación por estadios	
0	Tis, N0, M0
I	T1-2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1-2, N1/N1c, M0
	T1, N2a, M0
IIIB	T3-4a, N2a, M0
	T2-3, N2, M0
	T1-2, N2b, M0
IIIC	T4a, N2a, M0
	T3-T4a, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
IVA	Cualquier T, cualquier N, M1a
IVB	Cualquier T, cualquier N, M1b

*La adherencia debida a la inflamación y el carcinoma que no afecta a las estructuras u órganos adyacentes no se consideran enfermedad T4b.

†Focos de tumor aislados presentes en la grasa pericólica y perirrectal o en el mesenterio adyacente (grasa mesocólica) lejos del frente del tumor y sin indicios de tejido ganglionar residual, pero dentro de la zona de drenaje de los ganglios linfáticos del carcinoma primario, con el número de depósitos tumorales registrado.

Modificada del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

2. CEA sérico. La concentración de CEA puede ser paralela a la actividad de la enfermedad, aunque no está elevada en todos los pacientes con cáncer de colon. Merece la pena determinar la concentración antes de la cirugía y si está elevada después de la cirugía, porque una cifra elevada que no se normaliza tras la cirugía puede indicar una extirpación incompleta del tumor. Asimismo, una elevación seriada de las cifras de CEA tras un descenso inicial hasta unas cifras normales indica una recidiva. Las cifras de CEA también pueden ser un indicador de respuesta durante la quimioterapia. Los pacientes con una concentración sérica normal de CEA antes de la cirugía pueden presentar, aun así, una cifra elevada de CEA en el momento de la recidiva. Una concentración creciente de CEA indica que hay que realizar una reevaluación cuidadosa con TC, TEP y posiblemente laparoscopia, porque algunos pacientes pueden tener metástasis aisladas, resecables, y por

tanto, potencialmente curables, que afectan en particular al hígado.

B. Tratamiento de la enfermedad avanzada

1. Fármacos y asociaciones eficaces. Durante más de 40 años, el fluorouracilo ha sido el fármaco de referencia para el tratamiento de la enfermedad colorrectal avanzada que no puede controlarse con cirugía ni radioterapia. Las tasas de respuesta han variado considerablemente, pero una cifra aceptada de forma generalizada es del 10% al 15%. El fluorouracilo con ácido folínico y bevacizumab también posee actividad, con una mediana de SG de 18,3 meses y una supervivencia sin progresión de 8,8 meses.

a. Fluorouracilo y ácido folínico en altas dosis (pauta semanal de Roswell-Park)

(1) Ácido folínico. 500 mg/m^2 i.v. administrados durante 2 h.

(2) Fluorouracilo. 500 mg/m^2 en inyección i.v. rápida 1 h después del inicio de la infusión de ácido folínico.

La asociación se administra semanalmente durante 6 semanas seguida de un descanso de 2 semanas. Esta pauta es muy utilizada en la actualidad, siendo la preferida de esta asociación.

b. Pauta semanal de fluorouracilo en inyección i.v. rápida. Ácido folínico en dosis de 20 mg/m^2 i.v. durante 2 h seguido de fluorouracilo en dosis de 500 mg/m^2 en inyección i.v. rápida 1 h después del inicio de la infusión de ácido folínico. Repetir semanalmente.

c. Fluorouracilo en infusión continua durante 24 h. Se administra fluorouracilo en dosis de 2600 mg/m^2 en infusión i.v. continua de 24 h cada semana y **ácido** folínico en una dosis de 500 mg/m^2.

d. 5-Fluorouracilo/ácido folínico en infusión bisemanal simplificada (AF5FU 2s)

(1) Ácido folínico. 400 mg/m^2 en infusión i.v. de 2 h, seguido de fluorouracilo.

(2) Fluorouracilo. 400 mg/m^2 en infusión i.v. rápida el día 1 *sólo*, seguido de fluorouracilo en dosis de 2,4 g/m^2 en infusión i.v. continua durante 46 h a 48 h. Esta pauta se repite cada 2 semanas.

La poliquimioterapia con fluorouracilo y fármacos como el ácido folínico, el irinotecán y el oxaliplatino ha puesto de manifiesto una eficacia equivalente en primera y segunda línea. La adición del anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab a la quimioterapia, además del uso de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y el panitumumab en los pacientes que sólo tienen el gen *KRAS* natural o junto con la quimioterapia, ha mejorado más las tasas de respuesta y ha prolongado aún más las tasas de supervivencia hasta más allá de 2 años. El irinotecán puede utilizarse en asociación con el fluorouracilo, o solo con o sin la adición de un anticuerpo monoclonal. El oxaliplatino no es eficaz para tratar el cáncer colorrectal si no se asocia a fluorouracilo. Se ha demostrado que la

capecitabina no es inferior al fluorouracilo y, por tanto, puede utilizarse sola o en asociación, aunque hay que señalar que se ha demostrado que la pauta de ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán (FOLFIRI) es superior a la asociación de capecitabina e irinotecán en un estudio de fase III de amplio alcance (ensayo BICC-C), de modo que esta asociación no se recomienda. La pauta de fluorouracilo, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecán (FOLFOXIRI) en primera línea puede mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia (en comparación con la pauta FOLFIRI) a expensas de una mayor toxicidad, pero sólo uno o dos estudios confirmaron estos resultados de eficacia. La asociación de bevacizumab con cetuximab o panitumumab, además de quimioterapia en primera línea (estudios CAIRO2 y PACCE, respectivamente) reveló un empeoramiento significativo de la supervivencia sin progresión, además de una mayor toxicidad. Por tanto, actualmente esta asociación no se recomienda. Por último, el estudio BRiTE, que es un amplio estudio observacional de cohortes, indicó una posible mejora de la SG manteniendo el bevacizumab tras la progresión del tratamiento de primera línea (19,9 meses frente a 31,8 meses; $p < 0,001$), pero el mantenimiento de este fármaco sigue siendo controvertido y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar esta estrategia.

e. FOLFIRI

(1) Irinotecán. 180 mg/m^2 i.v. durante 30 min a 90 min el día 1.

(2) Fluorouracilo. 400 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1.

(3) Ácido folínico. 400 mg/m^2 i.v. durante 30 min a 90 min el día 1, seguido de fluorouracilo.

(4) Fluorouracilo. 2,4 g/m^2 en infusión continua durante 46 h a 48 h. La tanda se repite cada 2 semanas.

f. Irinotecán. Se administra irinotecán en dosis de 125 mg/m^2 en infusión i.v. de 90 min cada semana durante 2 semanas con 1 semana de descanso *o* 180 mg/m^2 cada 2 semanas *o* 300 mg/m^2 a 350 mg/m^2 cada 3 semanas.

g. FOLFOX 6 modificada (FOLFOX 6m)

(1) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 en infusión i.v. de 120 min en 500 ml de solución glucosada al 5% (D5W) el día 1.

(2) Ácido folínico. 400 mg/m^2 en infusión i.v. de 120 min, seguido de fluorouracilo.

(3) Fluorouracilo. 400 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1.

(4) Fluorouracilo. 2,4 g/m2 en infusión i.v. continua durante 46 h a 48 h.

La tanda se repite cada 14 días. El día 1, el ácido folínico puede administrarse durante el mismo período de 2 h que el oxaliplatino, pero debido a la incompatibilidad del oxaliplatino con la solución salina, ambos fármacos deben administrarse en D5W.

h. FOLFOX 4

(1) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 en infusión i.v. de 2 h en 200 ml a 500 ml de D5W el día 1 *sólo* simultáneamente con el ácido folínico.

(2) Ácido folínico. 200 mg/m^2 en infusión i.v. de 2 h los días 1 y 2 seguido de fluorouracilo.

(3) Fluorouracilo. 400 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 1 y luego fluorouracilo en dosis de 600 mg/m^2 en infusión de 22 h los días 1 y 2 cada 14 días.

FOLFOX 6m es la pauta con oxaliplatino preferida.

i. Capecitabina. La capecitabina se administra en una dosis de 1000 mg/ m^2 a 1250 mg/m^2 dos veces al día v.o. los días 1 a 14 cada 3 semanas (2000-2500 [mg/m^2]/día). En las regiones donde los alimentos están muy enriquecidos con folatos, entre ellas Estados Unidos, se ha demostrado que la dosis más baja de capecitabina se tolera mejor.

j. Capecitabina y oxaliplatino (XELOX)

(1) Oxaliplatino. 130 mg/m^2 i.v. el día 1.

(2) Capecitabina. 850 mg/m^2 a 1000 mg/m^2 v.o. dos veces al día durante 14 días cada 21 días. De nuevo, la dosis de capecitabina de 1000 mg/m^2 se considera la de referencia en Europa, pero los pacientes estadounidenses, probablemente debido a su mayor consumo de folatos en la alimentación, sufren una mayor toxicidad con esta dosis inicial y, por tanto, se recomienda que empiecen por una dosis más baja (850 mg/m^2).

k. FOLFOXIRI

(1) Irinotecán. 165 mg/m^2 i.v. el día 1.

(2) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 i.v. el día 1.

(3) Ácido folínico. 400 mg/m^2 i.v. el día 1.

(4) Fluorouracilo. 3200 mg/m^2 en infusión continua durante 48 h con inicio el día 1. Repetir esta pauta cada 2 semanas.

l. Bevacizumab. Bevacizumab en dosis de 5 mg/kg i.v. durante 90 min (primera tanda), 60 min (segunda tanda) y luego hasta 0,5 mg/kg y min para cada tanda posterior a semanas alternas, administrado con FOLFOX, FOLFIRI o AF5FU 2s. El bevacizumab puede utilizarse con la pauta XELOX, pero se recomienda la dosis de 7,5 mg/kg i.v. cada 3 semanas. Obsérvese que el médico debe tener sumo cuidado en los pacientes con problemas hemorrágicos o de coagulación graves, enfermedad coronaria activa o hipertensión arterial gravemente descontrolada.

m. Cetuximab. 400 mg/m^2 en infusión i.v. durante 2 h inicialmente y luego 250 mg/m^2 semanalmente *o* 500 mg/m^2 i.v. cada 2 semanas. Puede utilizarse solo o en asociación con las pautas de quimioterapia mencionadas.

n. Panitumumab. 6 mg/kg i.v. durante 60 min cada 2 semanas. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del panitumumab, otro

anticuerpo monoclonal anti-EGFR, como monoterapia en los pacientes resistentes al tratamiento, con unas tasas de respuesta del 10%, enfermedad estable en el 27% de los casos y una mejora de 4 meses en la supervivencia sin progresión en comparación con los mejores cuidados complementarios.

Obsérvese que sólo los pacientes que tienen el gen *KRAS* natural mejoran con estos anticuerpos monoclonales anti-EGFR. También es importante destacar que los pacientes pueden presentar un exantema acneiforme, que hay que tratar de forma radical para evitar retrasos en el tratamiento.

El principio actual de la estrategia de tratamiento para los pacientes con cáncer colorrectal avanzado se basa en un nuevo paradigma. Ahora, el tratamiento representa un continuo por el cual los pacientes expuestos a todos los fármacos activos, incluidos el fluorouracilo, el irinotecán, el oxaliplatino, el bevacizumab y los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (sólo en los pacientes con el gen *KRAS* natural), durante la evolución de su enfermedad obtendrán la máxima ventaja de supervivencia, que ahora se calcula que es una mediana de supervivencia de más de 2 años.

C. Quimioterapia posquirúrgica

1. **Cáncer de colon.** En los pacientes con cáncer de colon resecable con afectación ganglionar (estadio III), la asociación de fluorouracilo y ácido folínico administrada mediante la pauta de 5 días o semanal durante 6 meses mejora la supervivencia sin enfermedad (SSE) además de la SG de los pacientes. La reciente actualización del ensayo clínico MOSAIC, que evaluó la pauta FOLFOX 4 frente a la pauta AF5FU 2s para los pacientes con cáncer de colon en estadio II/III, observó una mejora significativa en la SSE y la SG, pero no hubo una diferencia significativa en el subgrupo de cáncer colorrectal en estadio II. Además, el ensayo clínico del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) que evaluó una pauta de oxaliplatino en inyección intravenosa rápida en comparación con la asociación de fluorouracilo y ácido folínico semanal, dio lugar a una SSE a los 3 años comparable a la observada en el ensayo MOSAIC para los pacientes en estadios II y III, que favoreció a la pauta FLO. Cabe destacar que la mayor toxicidad digestiva ha limitado un tanto el uso de esta pauta. El estudio QUASAR ha sido el único estudio amplio que ha registrado una diferencia en la supervivencia con el tratamiento posquirúrgico para el cáncer de colon en estadio II, con una mejora absoluta del 3,6%. Las directrices actuales de la NCCN y la American Society of Clinical Oncology para los pacientes de alto riesgo en estadio II (según los datos clínicos e histopatológicos) proponen una conversación a fondo entre el oncólogo y el paciente sobre la relación riesgo/beneficio de la quimioterapia posquirúrgica para la enfermedad en estadio II. Un ensayo clínico en curso del GI Intergroup definirá el riesgo para los pacientes en estadio II basándose en marcadores moleculares como la deleción del alelo 18q y la inestabilidad de los microsatélites.

Dos ensayos clínicos posquirúrgicos de amplio alcance para pacientes con cáncer de colon en estadio III que compararon el irinotecán con el fluorouracilo en infusión o en inyección intravenosa rápida frente al fluorouracilo y el ácido folínico no pusieron de manifiesto una ventaja en la SSE para la asociación; por tanto, *el irinotecán no puede recomendarse como estrategia de tratamiento posquirúrgico en este momento.* Otros ensayos clínicos que han comparado la capecitabina frente al fluorouracilo/ ácido folínico y el fluorouracilo en infusión frente al fluorouracilo en inyección intravenosa rápida y ácido folínico han puesto de manifiesto que cada una de estas estrategias produce resultados comparables. En los candidatos a la politerapia, la pauta FOLFOX se ha convertido en un tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de colon en estadio III. La adición de bevacizumab sólo ha mostrado un beneficio transitorio en la SSE en un reciente ensayo clínico del NSABP y no cumplió el criterio principal de valoración de la SSE en el estudio AVANT.

Aunque los datos históricos avalan el uso de la radioterapia posquirúrgica para el cáncer de colon localmente avanzado (Dukes B3 o C3 o cualquier lesión T4), un pequeño ensayo clínico intergrupo no ha confirmado su eficacia. La quimioterapia combinada probablemente debe incorporarse en la pauta y utilizarse durante un total de 6 meses tras la radioterapia.

Las pautas posquirúrgicas recomendadas para el cáncer de colon con afectación ganglionar (estadio III) son:

a. Fluorouracilo y ácido folínico en dosis elevadas (pauta semanal de Roswell-Park) como en el apartado IV.B.1.a. Se administra durante cuatro tandas.

b. AF5FU 2s. Véase el apartado IV.B.1.d. Se administran 12 tandas.

c. Capecitabina. Véase el apartado IV.B.1.i. Se administran 8 tandas.

d. FOLFOX 6m. Véase el apartado IV.B.1.g. Se administran 12 tandas.

e. FOLFOX 4. Véase el apartado IV.B.1.h. Se administran 12 tandas.

f. FLO

(1) Oxaliplatino. 85 mg/m^2 en infusión i.v. de 120 min las semanas 1, 2 y 5 de cada tanda de 8 semanas.

(2) Fluorouracilo. 500 mg/m^2 en inyección i.v. rápida semanalmente durante 6 semanas.

(3) Ácido folínico. 500 mg/m^2 en inyección i.v. rápida semanalmente durante 6 semanas. Se administran tres tandas de 8 semanas (6 meses en total).

2. Metástasis hepáticas resecadas. Los datos obtenidos en el pasado mostraron una supervivencia a largo plazo de aproximadamente el 25% en los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal completamente resecadas, y datos más recientes indican que esta cifra se aproxima al 50%. El objetivo de la quimioterapia en los pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas que se consideran irresecables consiste en convertirlos a un estado resecable, lo que se denomina «tratamiento de conversión». Puesto que incluso unas

pocas tandas de quimioterapia pueden provocar una lesión hepática, el objetivo es alcanzar un equilibrio entre la respuesta óptima y este efecto secundario. General-mente, los pacientes reciben de 2 a 4 meses de quimioterapia prequirúrgica seguida de quimioterapia posquirúrgica hasta un total aproximado de 6 meses si no hay indicios de enfermedad residual. El bevacizumab puede afectar a la cicatrización de las heridas, y por tanto, hay que interrumpir su administración de 4 a 8 semanas antes de la cirugía.

3. Cáncer rectal

a. La **quimiorradioterapia prequirúrgica** es el tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer rectal en estadios II y III. Aunque la potencia estadística del estudio NSABP R-03 es insuficiente, reveló que la quimiorradioterapia prequirúrgica mejoraba la SSE con una tendencia hacia la SG en comparación con la quimiorradioterapia posquirúrgica. Además, un grupo alemán puso de manifiesto una mejora del control locorregional (sin una ventaja de supervivencia) con la quimiorradioterapia prequirúrgica frente a postoperatoria y unos efectos tóxicos inmediatos y a largo plazo peores con la quimiorradioterapia posquirúrgica. Actualmente la quimiorradioterapia prequirúrgica con cualquiera de las siguientes pautas es acep-table:

(1) Fluorouracilo. 225 (mg/m^2)/día en infusión continua los días de la radioterapia. Esta pauta se ha convertido en un tratamiento de referencia en Estados Unidos y Europa.

(2) Capecitabina. 825 mg/m^2 v.o. dos veces al día los días de la radioterapia. Esta pauta se está comparando con el fluorouracilo en el tratamiento prequirúrgico en un amplio estudio del ECOG, pero dada la no inferioridad en la enfermedad metastásica, es una pauta aceptable.

(3) Fluorouracilo. 400 mg/m^2 en inyección i.v. rápida y ácido folínico en dosis de 20 mg/m^2 en inyección i.v. rápida durante 4 días las semanas 1 y 5.

b. Quimioterapia posquirúrgica. El ensayo clínico 22921 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer reveló que las tendencias con la quimioterapia posquirúrgica hacia una SSP y una SG mejoradas no eran significativas ($p = 0,15$ y $p = 0,12$, respectivamente). En un análisis posterior de subgrupos de los pacientes cuyo estadio se redujo con la quimioterapia prequirúrgica (cT3-T4 a pT0-T2) se demostró que la quimioterapia posquirúrgica mejoró la SG y la SSE. Nuevos ensayos clínicos de quimioterapia posquirúrgica (para pacientes que reciben quimioterapia prequirúrgica) están investigando el uso de la pauta FOLFOX con o sin bevacizumab. A partir del ensayo MOSAIC, la adición de oxaliplatino al fluorouracilo y ácido folínico puede ser una estrategia razonable para la quimioterapia posquirúrgica en el cáncer rectal.

A continuación se presenta la pauta postoperatoria recomen-dada para los tumores rectales en estadio II o III:

(1) AF5FU 2s (v. apartado IV.B.1.d).

(2) Pauta de fluorouracilo en inyección intravenosa rápida semanal (v. apartado IV.B.1.b).

Si el paciente no recibió quimioterapia prequirúrgica, se recomiendan las siguientes pautas para la quimioterapia posquirúrgica:

(1) Fluorouracilo y ácido folínico en altas dosis (pauta semanal de Roswell-Park), tal como se ha descrito en el apartado IV.B.1.a. Esta pauta se administra durante una tanda antes de la quimiorradioterapia y luego durante dos tandas tras la finalización de la quimiorradioterapia (v. apartado IV.C.3.a.1-3).

(2) FOLFOX 6m. Como se describe en el apartado IV.C.1.d.

(3) Capecitabina. Como se describe en el apartado IV.C.1.c.

D. Seguimiento

Un análisis conjunto de ensayos clínicos sugiere que el 85% de las recidivas del cáncer colorrectal aparecerá antes de 3 años. En el paciente asintomático, el seguimiento tras el tratamiento comprende una anamnesis y una exploración física y la determinación del CEA cada 3 a 6 meses durante 2 años y luego cada 6 meses durante 5 años. Con frecuencia se realiza una colonoscopia 1 año después de la cirugía y luego cada 3 años si no se detectan pólipos. Puede plantearse realizar una TC de tórax, abdomen y pelvis anualmente durante 3 años en los pacientes con alto riesgo de recidiva (p. ej., invasión linfovascular o tumores poco diferenciados).

E. Complicaciones del tratamiento o de la enfermedad

Las complicaciones de la quimioterapia son las atribuibles a cada fármaco. Son habituales la mielosupresión, las náuseas, los vómitos y la diarrea y pueden exigir una modificación de la dosis y tratamiento sintomático. Las complicaciones de la radioterapia son parecidas y también comprenden disuria, tenesmo y secreción rectal de sangre o moco. La fenazopiridina es útil para el tratamiento de la disuria, y la loperamida o el difenoxilato se recomiendan para la diarrea. Si la toxicidad durante la radioterapia es considerable (grado 3 o 4), está justificado retrasar el tratamiento como mínimo 1 semana. Durante la quimioterapia con pautas basadas en el fluorouracilo, la diarrea leve (grado 1) puede tratarse sintomáticamente. La diarrea moderada (grado 2 o 3) es una indicación de reducción de la dosis en un 50%, y la diarrea grave (grado 3 o 4) es una indicación de suspensión de la quimioterapia durante 1 semana o más. La deshidratación es un riesgo real con la diarrea de grado 3 o 4, y puede ser necesaria hidratación intravenosa. La tintura de opio o la octreotida en dosis de 150 mg tres veces al día pueden ayudar a aliviar la diarrea grave.

Las recomendaciones recientes para el tratamiento de la toxicidad por irinotecán comprenden una evaluación para determinar si hay un síndrome intestinal, que puede comprender diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, cólicos, deshidratación, neutropenia, fiebre y alteraciones hidroelectrolíticas. Los pacientes que reciben irinotecán deben someterse a una evaluación semanal, como mínimo durante la primera tanda, para buscar efectos secundarios. Además de tratar la diarrea con loperamida, tintura de opio u octreotida, hay que administrar una fluoroquinolona

oral en cualquier paciente que sufra neutropenia, incluso en ausencia de fiebre o diarrea, o en cualquier paciente con fiebre y diarrea, incluso en ausencia de neutropenia. Hay que administrar antibióticos a cualquier paciente hospitalizado con diarrea prolongada independientemente del número de granulocitos y los antibióticos se mantendrán hasta la resolución de la diarrea. Los pacientes con diarrea significativa relacionada con el tratamiento no recibirán irinotecán hasta que desaparezca la diarrea o hasta que hayan recuperado la función intestinal basal durante como mínimo 24 h sin el uso de antidiarreicos ni antibióticos. Además, hay que considerar el dolor cólico abdominal como un equivalente diarreico.

Con frecuencia, la mucositis bucal puede evitarse en tandas posteriores de tratamiento sin reducir la dosis manteniendo un trozo de hielo en la boca durante 20 min antes, durante y después de la inyección intravenosa rápida de fluorouracilo. Normalmente las náuseas no son graves con las pautas de fluorouracilo y suelen responder a la proclorperazina o la dexametasona. No suele estar justificada la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos para la neutropenia leve que se observa con el tratamiento con fluorouracilo en inyección intravenosa rápida.

El oxaliplatino provoca una sensibilidad inmediata al frío que está asociada a disestesias o parestesias distales y una neuropatía sensitiva crónica. Los posibles efectos secundarios del bevacizumab comprenden hipertensión arterial, hemorragia, retraso en la cicatrización de las he ridas, trombosis ar -terial, proteinuria y perforación intestinal. También existe un síndrome vas -cular, que puede comprender infarto de mio cardio, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular. El cetuximab está asociado a exantema acneiforme, hipersensibilidad, enfermedad pulmonar intersticial y reacciones a la infusión.

V. CÁNCER DEL CONDUCTO ANAL

Estos tumores malignos, que representan sólo del 1% al 3% de los casos de cáncer del intestino grueso, en el pasado se trataban mediante resección abdominoperineal, con una tasa de curación de aproximadamente el 50%. Las principales afecciones asociadas a este tipo de cáncer comprenden: infección por virus del papiloma humano; coito anal receptivo o infección de transmisión sexual en el pasado; cáncer de cuello uterino, vulvar o vaginal en el pasado; inmunodepresión tras un trasplante de órgano sólido; infección por virus de la inmunodeficiencia humana, y tabaquismo.

A. Enfermedad local (tabla 7-6)

Se ha observado que la politerapia con quimiorradioterapia es curativo en el 75% al 80% de los pacientes y, por tanto, permite evitar la resección abdominoperineal conservando de la función anal. Se recomienda la siguiente pauta:

1. Radioterapia en dosis de 4500 cGy en 25 fracciones (5 semanas), simultáneamente con fluorouracilo y mitomicina.
2. Fluorouracilo en dosis de 1000 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua durante 4 días (días 1 a 4 y 29 a 32).

TABLA 7-6 Sistema de estadificación TNM del carcinoma anal

Tumor primario	
Tis	Carcinoma localizado (p. ej., enfermedad de Bowen, lesión escamosa intraepitelial anaplásica, neoplasia intraepitelial anal II-III)
T1	Tumor de ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm pero no > 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor > 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade uno o varios órganos adyacentes* (p. ej., vagina, uretra, vejiga)
Ganglios linfáticos regionales	
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos perirrectales
N2	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos unilaterales inguinales y/o de la cadena ilíaca interna
N3	Metástasis en ganglios linfáticos perirrectales e inguinales y/o ganglios linfáticos bilaterales inguinales y/o de la cadena ilíaca interna
Metástasis a distancia	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Clasificación por estadios	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2-3, N0, M0
IIIA	T1-3, N1, M0
	T4, N0, M0
IIIB	T4, N1, M0
	Cualquier T, N2-3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

*La invasión directa de la pared rectal, la piel perirrectal, el tejido subcutáneo o uno o varios músculos esfinterianos no se considera T4.

Modificada del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

3. Mitomicina en dosis de 10 mg/m^2 i.v. los días 1 y 29.

Hay que tomar una biopsia 8 semanas después de la radioterapia sólo si se sospecha que puede haber una zona residual alterada. Si el resultado es negativo, no es necesario tratamiento adicional. Si el resultado es positivo, hay que plantearse la administración de 900 cGy más (5 fracciones) y una tanda de 4 días de fluorouracilo en dosis de 1000 mg/m^2 en infusión i.v. continua los días 1 a 4 y cisplatino en dosis de 100 mg/m^2 i.v. el día 2. Si el resultado de la biopsia sigue siendo positivo, lo adecuado es realizar una resección abdominoperineal.

Un amplio ensayo clínico del Gastrointestinal Intergroup de Estados Unidos comparó la pauta habitual de mitomicina y fluorouracilo frente a la quimioterapia anterior a la radioterapia, seguida de quimiorradioterapia utilizando el siguiente plan:

1. Cisplatino en dosis de 75 mg/m^2 i.v. los días 1, 29, 57 y 85.
2. Fluorouracilo en dosis de 1000 mg/m^2 en infusión i.v. continua los días 1 a 4, 29 a 32, 57 a 60 y 85 a 88.
3. Radioterapia en dosis de 45 Gy a 59 Gy, con inicio el día 57.

La SSE a los 5 años y la SG no fueron estadísticamente diferentes (SSE, tratamiento basado en la mitomicina 54% frente a tratamiento basado en el cisplatino 60%; p = 0,17; SG, tratamiento basado en la mitomicina 75% frente a tratamiento basado en el cisplatino 70%; p = 0,10), pero la tasa acumulada de colostomía fue menor con el tratamiento basado en la mitomicina (10% frente a 19%; p = 0,02).

B. Enfermedad metastásica

Para la enfermedad metastásica puede considerarse la siguiente pauta:

1. Fluorouracilo en dosis de 1000 mg/m^2 y día en infusión i.v. continua los días 1 a 5.
2. Cisplatino en dosis de 100 mg/m^2 i.v. el día 2. Repetir esta pauta cada 4 semanas.

Actualmente se está investigando el cetuximab en esta enfermedad.

Lecturas recomendadas

American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7th ed.). New York: Springer; 2010.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines and derivative information products: user guide. Retrieved from http://www.nccn.org/clinical.asp

Esófago

Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5062–5067.

Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999;281:1623–1627.

Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemo-radiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003;185:538–543.

Estómago

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.*

2006;355:11–20.

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:2069–2077.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725–730.

Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 2009;27:18s.

Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991– 4997.

Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. 2009 ASCO Annual Meeting, abstract #LBA4509. *Br J Cancer.* 1999;80:269–272.

Intestino delgado

Panzuto F, Di Fondo M, Iannicelli E, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol.* 2006;17:461–466.

Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656–4663.

Intestino grueso

Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109–3116.

Collette L, Bossett JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anyone benefit from adjuvant fluorouracil-based therapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379–4386.

Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first

progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008;26: 5326–5334.

Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27:5124–5130.

Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229–237.

QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet.* 2007;370:2020–2029.

Van Cutsem E, Nowacki E, Lang I, et al. The CRYSTAL trial: efficacy and safety of irinotecan and 5-FU/LV with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S):4000.

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S. Open label phase III trial of panitumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658–1664.

Conducto anal

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:1914–1921.

8 Carcinomas pancreático, hepático, de la vesícula biliar y de los conductos biliares

Timothy J. Kennedy y Steven K. Libutti

I. ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

A. Epidemiología

El cáncer pancreático es el octavo cáncer más frecuente en ambos sexos juntos, la cuarta causa de muerte por cáncer y es responsable de aproximadamente el 5% de las muertes relacionadas con el cáncer. Estimaciones recientes indican que en 2009 en Estados Unidos se diagnosticaron 42 000 casos de adenoma pancreático. La tasa de supervivencia global a los 5 años de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pancreático sigue siendo inferior al 5%. En la mayoría de los casos, la enfermedad es o localmente avanzada e irresecable o metastásica en el momento del diagnóstico, y la mediana de supervivencia de estos pacientes es de 3 a 18 meses. Apro ximadamente el 15% de los pacientes se presenta con enfermedad localizada que puede someterse a resección quirúrgica; no obstante, incluso en los subgrupos de pacientes más seleccionados, la mediana de supervivencia es de sólo 2 años y las tasas de supervivencia previstas a los 5 años son sólo del 12% al 20%.

B. Etiología

Los factores de riesgo de cáncer de páncreas comprenden la edad, el sexo y la etnia. La enfermedad es más frecuente en los ancianos, y la media de edad en el momento del diagnóstico es de 72 años. Los hombres y los individuos afroamericanos presentan un riesgo mayor. El consumo de cigarrillos y de alcohol, la obesidad, la infección por el *Helicobacter pylori* y la exposición a sustancias químicas como la ·-naftilamina y la bencidina también están asociados a un mayor riesgo. La pancreatitis crónica y la diabetes se han asociado con frecuencia al carcinoma pancreático, pero no está claro si esta asociación es causal. El riesgo de cáncer de páncreas también es mayor en los pacientes con ciertos síndromes de cáncer familiar, pero el cáncer pancreático hereditario representa menos del 5% de los casos. El cáncer pancreático hereditario se ha observado en familias raras con un patrón autosómico específico de la localización, en familias con mutaciones del gen *BRCA2* y en familias con cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Asimismo, las familias con mutaciones en la línea germinativa del gen *p16* pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer pancreático. Más del 80% de los tumores pancreáticos resecados presenta mutaciones puntuales activadoras en el gen *KRAS* o mutaciones inactivadoras de los antioncogenes p16, p53 y DPC4.

C. Signos y síntomas iniciales

Los síntomas asociados al cáncer de páncreas son inespecíficos y suelen aparecer cuando la enfermedad es incurable. El dolor es el síntoma inicial más frecuente. Aparece en tres cuartas partes de los pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas y en prácticamente todos los individuos con carcinoma del cuerpo o de la cola del páncreas. Normal-mente es un dolor sordo en el epigastrio que se irradia al cuadrante superior derecho cuando el tumor se encuentra en la cabeza del páncreas o al cuadrante superior izquierdo si se encuentra en el cuerpo o la cola del páncreas; el dolor puede irradiarse a la columna lumbar. La pérdida de peso puede ser considerable y está asociada a anorexia, esteatorrea, náuseas, diarrea y saciedad precoz, que son otros síntomas relacionados con el cáncer de páncreas. La naturaleza inespecífica y poco clara de estos síntomas puede retrasar el diagnóstico varios meses. El 70% de los pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas presenta ictericia, mientras que en el carcinoma del cuerpo del páncreas esta cifra es inferior al 15%. Con frecuencia, la depresión y la diabetes preceden al cáncer de páncreas y pueden ser síntomas precoces. Aproximadamente en el 1% de los pacientes de 50 años o más con diabetes de aparición reciente, se diagnostica un cáncer de páncreas antes de 3 años. Por lo general los datos obtenidos en la exploración física están asociados a carcinomas avanzados y comprenden pérdida de peso, hepatomegalia y un tumor abdominal. Una vesícula biliar palpable en ausencia de colecistitis o colangitis sugiere una obstrucción maligna del conducto biliar común (signo de Courvoisier) y está presente en aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de páncreas. Otros datos obtenidos en la exploración física, que pueden indicar metástasis a distancia, comprenden el síndrome de Trousseau (flebitis migratoria superficial), la ascitis, el ganglio de Virchow (ganglio linfático supraclavicular izquierdo), un tumor periumbilical (ganglio de la hermana Mary Joseph) o un saliente pélvico palpable en el tacto rectal (signo de Blumer).

D. Pruebas diagnósticas

Se utilizan técnicas de imagen precisas para determinar si un paciente con cáncer pancreático es apto para la resección quirúrgica o si su enfermedad es incurable. La tomografía computarizada (TC) es la prueba más utilizada y es muy eficaz cuando se realiza según el protocolo pancreático de referencia con cortes finos e imágenes transversales trifásicas. Las TC pueden mostrar tumores en el páncreas o la dilatación del conducto pancreático o el conducto biliar común. La sensibilidad y la especificidad de la TC son de aproximadamente el 90%, pero la TC puede obviar los tumores menores de 2 cm. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica muestra las alteraciones sutiles de los conductos; su sensibilidad y su especificidad son superiores al 90% y las biopsias detectan los tumores menores de 1 cm a 2 cm de diámetro. La ecografía endoscópica puede ser útil para realizar la estadificación (es decir, evaluar el estado de los ganglios linfáticos), determinar la invasión de los vasos de gran tamaño y a veces para realizar una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) para la determinación patológica del tumor. Para determinar la invasión vascular existen tres opciones: la TC helicoidal, la angiorresonancia o la ecografía endoscópica. La BAAF percutánea de las

anomalías sospechosas identificadas en la TC puede confirmar el diagnóstico de cáncer de páncreas con una sensibilidad del 80% al 90% y una especificidad del 100%. Un rasgo histológico distintivo habitual del adenocarcinoma pancreático es una reacción desmoplásica asociada que, en un tumor determinado, puede sobreestimar enormemente la masa de células malignas. Además, el cáncer de páncreas puede asociarse a un grado variable de pancreatitis aguda o crónica o formación de quistes, que pueden dificultar realizar un diagnóstico con BAAF y llevar a resultados falsos negativos.

E. Pruebas de laboratorio

Se ha demostrado que la mayoría de los marcadores tumorales no son bastante específicos o sensibles para el cáncer de páncreas. El antígeno del cáncer (CA) 19-9 es una glucoproteína de la superficie de la célula que está asociada al cáncer pancreático; se ha demostrado que está elevada en el 90% de los pacientes con cáncer pancreático. Un descenso del 20% o más de la concentración sérica de este marcador tras el tratamiento es un indicador de buen pronóstico y se asocia a una mejora de la supervivencia. Las concentraciones séricas crecientes pueden ser un indicador temprano útil de enfermedad recurrente o progresiva una vez que se ha establecido el diagnóstico, pero debido a su baja especificidad, este marcador no se utiliza como método de detección. No obstante, existen datos que avalan la determinación de la concentración de CA 19-9 en todos los pacientes en los que se sospeche cáncer de páncreas.

F. Estadificación y evaluación preoperatoria

1. **Estadificación.** El tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y las posibles localizaciones metastásicas deben evaluarse minuciosamente (tabla 8-1). El sistema de estadificación se ha modificado para reflejar mejor la «resecabilidad» de la enfermedad. Una definición no demasiado rigurosa de *enfermedad resecable* dice que es la enfermedad limitada al páncreas en la que no están afectados el eje celíaco o los vasos sanguíneos principales. Un cirujano con experiencia en cirugía pancreática debe valorar cada caso individual para determinar la resecabilidad, ya que existen numerosas excepciones clínicas.

TABLA 8-1 Sistema de estadificación del cáncer de páncreas

Estadio	Definición
0	Tis, N0, M0
Ia	T1 (tumor ≤ 2 cm, limitado al páncreas), N0, M0
Ib	T2 (tumor > 2 cm, limitado al páncreas), N0, M0
IIa	T3 (extensión extrapancreática, pero sin afectación del eje celíaco o la arteria mesentérica), N0, M0
IIb	T1-T3, N1, M0
III	T4 (afectación del eje celíaco o la arteria mesentérica superior; tumor primario irresecable), cualquier N, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

N1, cualquier metástasis ganglionar; M1, cualquier metástasis a distancia.
Del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

2. **Evaluación preoperatoria.** La evaluación preoperatoria se realizará de manera escalonada empezando por las pruebas menos agresivas según indica la situación clínica. La evaluación puede interrumpirse cuando se detectan enfermedad metastásica o indicios claros de diseminación locorregional irresecable. Todos los pacientes tienen que ser sometidos a una TC helicoidal trifásica abdominal para detectar las masas tumorales pancreáticas y evaluar el atrapamiento de los vasos sanguíneos. Si no hay indicios de enfermedad metastásica y no se detecta una afectación importante de los vasos sanguíneos, puede realizarse una laparoscopia en busca de pequeñas metástasis en el hígado o el peritoneo. La tomografía por emisión de positrones (TEP) con 2-[^{18}F]-fluoro-2-desoxi-d-glucosa en la evaluación preoperatoria de estos pacientes sigue siendo controvertida y no se utiliza de forma habitual.

G. Tratamiento principal

1. **Cirugía.** Tres cuartas partes de los pacientes con cáncer de páncreas son aptos para la cirugía, pero sólo del 15% al 20% tiene tumores resecables. Los pacientes sin cáncer metastásico evidente o afectación importante de los vasos sanguíneos y cuyo estado general permite una intervención quirúrgica son aptos para la cirugía curativa.
2. **Radioterapia.** La radioterapia externa puede aliviar los síntomas de los carcinomas irresecables localmente avanzados. También puede utilizarse después de la cirugía asociada con quimioterapia. Hay que tener mucho cuidado y mucha experiencia para planificar los campos de radiación. Estos campos deben abarcar la enfermedad conocida sin afectar excesivamente a los tejidos sanos adyacentes. Las grapas quirúrgicas colocadas durante la laparotomía o la laparoscopía pueden guiar el tratamiento. La radioterapia externa intraoperatoria ha permitido administrar satisfactoriamente una dosis elevada en el tumor local, a la vez que se protegen los tejidos sanos adyacentes, pero no ha aumentado la tasa de curación de este tipo de cáncer.

3. Politerapia

a. Carcinomas resecados. La recidiva local y a distancia sigue siendo un problema frecuente después de la resección completa del cáncer de páncreas. Las opciones para el tratamiento posquirúrgico todavía están evolucionando. Un estudio aleatorizado del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) comparó la observación frente a la quimiorradioterapia postoperatoria con fluorouracilo (5-FU) en inyección intravenosa rápida. El estudio mostró una ventaja de supervivencia global (mediana de supervivencia: 20 meses frente a 11 meses; $p = 0,03$) y una ventaja de supervivencia a los 2 años (42% frente a 15%), pero se critica el bajo número de pacientes incluidos en el estudio, las bajas dosis de radiación, el largo período de reclutamiento y su interrupción prematura. La European Organization for Research and Treatment of Cancer realizó un ensayo clínico similar que mostró una tendencia hacia un mejor el resultado en el grupo de tratamiento (mediana de supervivencia: 17,1 meses frente a 12,6 meses; $p = 0,099$). En este caso también se criticaron las bajas dosis de radiación y una insuficiente potencia estadística. El European Group for Pancreatic Cancer realizó un ensayo clínico complicado con un diseño 2 × 2 (ESCAP-1); su interpretación es difícil y algunos aspectos de su diseño suscitan preocupación, entre ellos el sesgo de selección y la variabilidad del tratamiento. Un resultado interesante del análisis es que en apariencia el grupo de quimioterapia obtuvo una ventaja de supervivencia frente al grupo de observación (mediana de supervivencia: 20,1 meses frente a 15,5 meses; $p = 0,009$); no obstante, aparentemente el grupo de quimiorradioterapia obtuvo peores resultados que el grupo control. El ensayo clínico 97-04 del Radiation Therapy Oncology Group empleó las dosis modernas de radiación y añadió gemcitabina a la pauta de quimioterapia. No obstante, se observó una ventaja de supervivencia de la gemcitabina frente al 5-FU (18,8 meses frente a 16,7 meses; $p = 0,047$) sólo en los adenocarcinomas de la cabeza del páncreas. Más recientemente, el ensayo clínico Charite Onkologie (CONKO-001) fue el primero en demostrar que la gemcitabina sola administrada después de la cirugía puede prolongar la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global sin efectos secundarios considerables en comparación con la observación sola (mediana de supervivencia 22,8 meses frente a 20,2 meses; $p = 0,005$, y supervivencia a los 5 años del 21% frente al 9%). Todos estos ensayos clínicos muestran que en un candidato aceptable, la quimioterapia mejora la supervivencia; no obstante, la adición de radioterapia sigue siendo controvertida. En el momento de publicarse esta edición se está realizando un ensayo clínico aleatorizado de 5-FU/ácido folínico en inyección intravenosa rápida frente a gemcitabina frente a observación después de la cirugía (ESPAC-3), que debería proporcionar resultados más concluyentes sobre el uso de la quimioterapia sin quimiorradioterapia después de la cirugía. De momento, no existe

ninguna pauta estandarizada confirmada para el tratamiento posquirúrgico del cáncer de páncreas. En las directrices para el tratamiento posquirúrgico de este cáncer figura la quimiorradioterapia basada en el 5-FU con quimioterapia con gemcitabina adicional, además de la quimioterapia sola con gemcitabina, 5-FU o capecitabina. Otras pautas de quimioterapia posquirúrgica (con o sin radioterapia) consisten en:

(1) Gemcitabina sola (1000 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 con un descanso de 1 semana) *o*

(2) 5-FU en dosis de 225 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante toda la radioterapia, seguido de cuatro a seis tandas de 5-FU en inyección i.v. rápida semanalmente o gemcitabina (1000 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 con un descanso de 1 semana) *o*

(3) 5-FU en dosis de 425 mg/m^2 en inyección i.v. rápida 1 h tras la administración de ácido folínico a razón de 20 (mg/m^2)/día en inyección i.v. rápida durante 4 días la primera semana de radioterapia y durante 3 días la quinta semana de radioterapia, seguido de cuatro a seis tandas de 5-FU en inyección i.v. rápida semanalmente o gemcitabina (1000 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 con un descanso de 1 semana) *o*

(4) Capecitabina a razón de 1500 (mg/m^2)/día en dosis fraccionadas con radioterapia, seguida de cuatro a seis tandas de 5-FU en inyección i.v. rápida o gemcitabina (1000 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 con un descanso de 1 semana). La capecitabina también puede utilizarse en la parte de la pauta de sólo quimioterapia, pero no existen datos de estudios de fase III para confirmar su uso en esta situación.

b. Cáncer pancreático dudosamente resecable. El tratamiento del cáncer pancreático resecable dudoso es un campo sin una estrategia clara que constituye un desafío y exige un esfuerzo multidisciplinario. Este subgrupo de pacientes puede someterse a resección si obtiene una buena respuesta con la quimioterapia o la quimiorradioterapia prequirúrgicas. Varios estudios de fase II están analizando las pautas de quimioterapia basadas en la gemcitabina y las pautas de quimiorradioterapia para el tratamiento prequirúrgico del cáncer pancreático resecable o dudoso. No obstante, no se han realizado estudios de fase III y no existe unanimidad entre los grupos respecto a la pauta quimioterapéutica preferida o a si hay que utilizar o no radioterapia antes de la cirugía.

c. Carcinoma irresecable localizado. Una serie de ensayos clínicos llevados a cabo por el GITSG mostraron una supervivencia superior en los pacientes con cáncer de páncreas localizado pero irresecable que recibieron politerapia en comparación con los pacientes tratados con radioterapia o quimioterapia solas. Estos ensayos clínicos utilizaron la pauta de radioterapia en ciclo partido *(split-course)*, que la mayoría de los estudios de hoy ya no utilizan. Los ensayos clínicos actuales no apoyan

un programa de politerapia específico; no obstante, la mayoría de ellos emplea dosis de 50 Gy a 60 Gy con 5-FU simultáneo. Otros radiosensibilizantes utilizados en los estudios son la gemcitabina, el paclitaxel y el cisplatino. Existen indicios de que la gemcitabina y la radioterapia simultáneas pueden obtener unos resultados parecidos a los de la quimiorradioterapia basada en el 5-FU, aunque esta estrategia no se ha evaluado en ningún ensayo clínico aleatorizado. La mayoría recomienda considerar la posibilidad de una tanda adicional de quimioterapia basada en la gemcitabina en los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado que están recibiendo quimiorradioterapia. Otras opciones para la enfermedad localmente avanzada son la quimioterapia sistémica sin radioterapia o la quimioterapia seguida de quimiorradioterapia de consolidación.

H. Quimioterapia para la enfermedad metastásica

Con frecuencia, los pacientes con cáncer de páncreas no son aptos para la quimioterapia debido a la grave pérdida de peso, el mal estado general, el dolor intenso, la ausencia de enfermedad medible o evaluable y la presencia de ictericia o afectación hepática, que pueden interferir en el aclaramiento de los fármacos. Los objetivos principales en el cáncer pancreático avanzado son el alivio de los síntomas y la mejora de la supervivencia. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado ventajas en la supervivencia y la calidad de vida con la quimioterapia en pacientes seleccionados con cáncer de páncreas avanzado en comparación con los mejores cuidados complementarios solos.

1. **Monoterapia.** Varios fármacos en monoterapia han mostrado actividad clínica; no obstante, ningún fármaco ha puesto de manifiesto sistemáticamente unas tasas de respuesta completa o parcial superiores al 20%. La gemcitabina se ha aceptado como tratamiento de elección para el cáncer pancreático en los pacientes con un estado general satisfactorio, a partir de un ensayo clínico de fase III que comparó el 5-FU en inyección intravenosa rápida y la gemcitabina y cuyo criterio principal de valoración era la «puntuación del beneficio clínico». El beneficio clínico se definió como una mejora mantenida (más de 4 semanas) de una de las siguientes variables sin que empeorara ninguna de las otras: estado general, dolor (media de intensidad del dolor y uso de analgésicos opioides) y peso. La mejora en la puntuación del beneficio clínico en las ramas de gemcitabina y 5-FU fue del 23,8% y el 4,8%, respectivamente (p = 0,0022). Además, se registró una mejora significativa de la media de supervivencia (5,65 meses frente a 4,41 meses; p = 0,0025) y la supervivencia a los 12 meses (18% frente a 2%). Por lo general el tratamiento se toleró bien, con una baja incidencia de toxicidad de grado 3 o 4. Los efectos secundarios con la gemcitabina comprenden mielosupresión, postración, síndrome seudogripal, náuseas y vómitos, y edema periférico.
2. **Poliquimioterapia.** Pese a los prometedores estudios de fase II, la asociación de la gemcitabina a otros antineoplásicos, entre ellos el 5-FU, el cisplatino, el oxaliplatino y el irinotecán, no ha ofrecido ventajas de supervivencia frente a

la gemcitabina. Un ensayo clínico de fase III del Reino Unido publicado recientemente (el estudio del U.K. National Cancer Research Institute) que utilizó dosis más altas de gemcitabina y capecitabina detectó una tendencia hacia una mejora de la mediana de supervivencia global (7,1 meses frente a 6,2 meses; p = 0,077). Cuando este grupo realizó un metaanálisis de su estudio con 2 estudios más, detectó una ventaja de supervivencia significativa a favor de la asociación de gemcitabina (p = 0,02). Es más, un metaanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados basados en el platino reveló una mejora considerable de la mediana de supervivencia global (p = 0,01) para la asociación frente a la gemcitabina sola. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase II de tres pautas distintas en pacientes con cáncer de páncreas avanzado sugirieron que la asociación de capecitabina y oxaliplatino es comparable a la gemcitabina asociada a capecitabina u oxaliplatino. La gemcitabina también se ha investigado en poliquimioterapia. Dos pautas de poliquimioterapia, que han revelado una actividad prometedora pero que están asociadas a mayores tasas de toxicidad son una asociación de cisplatino, epirubicina, 5-FU y gemcitabina, y una asociación de gemcitabina, docetaxel y capecitabina.

3. **Nuevos fármacos dirigidos.** Una mejor comprensión de la biología del cáncer ha conducido al desarrollo de nuevos fármacos que actúan selectivamente sobre las vías de la supervivencia de las células tumorales. Los ensayos clínicos han investigado la asociación de la gemcitabina con distintos biofármacos «dirigidos», como el bevacizumab, el cetuximab y el erlotinib durante la última década. Pese a que la asociación fue prometedora en los estudios preclínicos, la mayoría de estos estudios clínicos no han mostrado una ventaja de supervivencia frente a la monoterapia con gemcitabina habitual. Los resultados de la fase III del Cancer and Leukemia Group B, que evaluó la asociación de gemcitabina y bevacizumab (un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF, *antivascular endothelial growth factor*]) en comparación con la asociación de gem citabina y un placebo, y el ensayo clínico de fase III del Southwest Oncology Group, que evaluó la asociación de gemcitabina y cetuximab (que actúa selectivamente contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR, *epidermal growth factor receptor*]) frente a la gemcitabina sola, no revelaron una mejora de la supervivencia con la adición del biofármaco. No obstante, en un ensayo clínico de fase III realizado en pacientes con cáncer pancreático avanzado o metastásico asignados aleatoriamente a recibir erlotinib (un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR) y gemcitabina o gemcitabina sola, los pacientes de la rama de erlotinib presentaron una mejora estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia y la supervivencia a 1 año (6,24 meses frente a 5,91 meses; p = 0,038, y 23% frente a 17%, respectivamente). Se registró un leve aumento de la incidencia de exantema cutáneo y diarrea de grado 3-4 en el grupo que recibió erlotinib, aunque no hubo una diferencia global en cuanto a la calidad de vida entre ambos grupos. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el

erlotinib en asociación con la gemcitabina para el tratamiento de primera línea en los pacientes con cáncer pancreático avanzado o metastásico.

4. Recomendaciones actuales

a. Erlotinib en dosis de 100 mg/día v.o. y gemcitabina en 1000 mg/m^2 semanalmente durante 3 semanas con un descanso de 1 semana.

b. La **monoterapia con gemcitabina** a razón de 1000 mg/m^2 i.v. en tandas de 4 semanas con 3 dosis semanales seguida de 1 semana de descanso es la pauta recomendada para los pacientes con cáncer pancreático con una puntuación del estado general de 0-2 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que no cumplen los criterios para participar en ensayos clínicos.

c. Los **pacientes con un estado general muy bueno** pueden utilizar una combinación doble como gemcitabina y oxaliplatino (GemOx), con gemcitabina en dosis de 1000 mg/m^2 los días 1 y 8, y oxaliplatino a razón de 130 mg/m^2 durante 2 h el día 8 cada 3 semanas *o*

d. Capecitabina y gemcitabina. Capecitabina a razón de 1500 (mg/m^2)/ día fraccionada en 2 tomas diarias los días 1 a 14 y gemcitabina en dosis de 1000 mg/m^2 los días 1 y 8 cada 3 semanas *o*

e. Capecitabina y oxaliplatino. Capecitabina en dosis de 1500 (mg/m^2)/ día fraccionada en 2 tomas diarias los días 1 a 14 y oxaliplatino a razón de 130 mg/m^2 el día 1 cada 3 semanas.

5. Quimioterapia de segunda línea. No existe una pauta de referencia de segunda línea para el cáncer de páncreas avanzado tras el fracaso de la gemcitabina, y los ensayos clínicos en este contexto son escasos. Las recomendaciones actuales proponen el tratamiento en un ensayo clínico, pero cuando no existe un tratamiento en fase de investigación clínica hay otras opciones. La gemcitabina puede ofrecer be neficios paliativos en segunda línea en los pacientes que no han sido tratados antes con este fármaco. Los resultados de un estudio de fase II sugieren que la pauta GemOx en dosis fijas puede tener actividad en los pacientes con resistencia al tratamiento habitual con gemcitabina. Otras opciones son el 5-FU o la capecitabina con o sin oxaliplatino. El estudio CONKO-3 asignó aleatoriamente a 168 pacientes con cáncer pancreático resistente al tratamiento con gemcitabina a recibir 5-FU y ácido folínico o 5-FU, ácido folínico y oxaliplatino. Se observó una mejora de la supervivencia global de 2 meses en la rama que contenía oxaliplatino (4,8 meses frente a 2,3 meses; $p = 0{,}0077$).

II. TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

A. Epidemiología

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son neoplasias malignas infrecuentes que presentan una incidencia global de 1-2 casos por cada 100 000 personas por año. Representan menos del 2% de los tumores digestivos malignos y el 1% de los tumores endocrinos. Abarcan un espectro de neoplasias, muchas de las cuales, aunque no todas, se originan en los islotes pancreáticos de Langerhans y, por tanto, se conocen como «tumores de las células de los islotes». Aunque la

incidencia máximatiene lugar entre los 40 y los 60 años de edad, un número considerable de pacientes diagnosticados son menores de 35 años. Los TNEP se clasifican a grandes rasgos en tumores con síndrome clínico y tumores sin síndrome clínico y, por tanto, se han denominado «funcionales» o «no funcionales». Alrededor del 50% de estos tumores segrega un exceso de una o más hormonas, lo que puede provocar síntomas clínicos de liberación hormonal excesiva: la mayoría de las veces insulina o gastrina; con menor frecuencia segregan glucagón, serotonina o corticotropina (ACTH) y excepcionalmente, pép tidos intestinales vasoactivos (VIP), somatoliberina o somatostatina. El otro 50% es no funcional y generalmente se descubre por los síntomas relacionados con la carga del tumor o por casualidad. La mayoría de los tumores neuroendocrinos (a excepción de los insulinomas, de los cuales el 90% son benignos) son malignos y pueden metastatizar, la mayoría de las veces a los ganglios linfáticos o el hígado, y con menor frecuencia a los huesos, los pulmones, el cerebro u otros órganos. No obstante, estos tumores suelen crecer lentamente con una baja actividad mitótica y con frecuencia se presentan de manera gradual. El tratamiento de los TNEP depende de la diferenciación patológica, el estadio en el momento del diagnóstico y la presencia de síntomas relacionados con la secreción hormonal.

B. Presentación

Los tumores de las células de los islotes pueden aparecer con el síndrome de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1). En las familias que presentan este síndrome autosómico dominante, el 80% de los miembros afectados tiene tumores de las células de los islotes pancreáticos, la mayoría de las ocasiones un gastrinoma (54%), o bien un insulinoma (21%), un glucagonoma (3%) o un VIPoma (1%). Con frecuencia hay que pensar en un posible gastrinoma en los pacientes con úlceras gastroduodenales recurrentes y diarrea y esteatorrea asociadas. La evaluación comprende la determinación de las concentraciones de gastrina (basal y estimulada) y la acidez gástrica. El uso frecuente de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede ser la causa de resultados falsos positivos y, por tanto, hay que suspender la administración de estos fármacos 1 semana antes de realizar la determinación. Alrededor de una cuarta parte de los gastrinomas están asociados a la MEN-1 y suelen ser multicéntricos. Del 80% al 90% de los gastrinomas aparecen en el duodeno y la cabeza del páncreas, y la mayoría de los gastrinomas (60-90%) son malignos. Habitualmente los insulinomas son lesiones benignas aisladas y pequeñas distribuidas por igual en la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas, cuyo síntoma inicial es la hipoglucemia en ayunas. El diagnóstico de insulinoma puede realizarse mediante un ayuno supervisado de 48 h a 72 h seguido de una prueba de insulina y glucosa. Los pacientes con insulinomas tienen una concentración elevada de péptido C. Una concentración de insulina superior a 3 μU/ml cuando la glucemia es inferior a 40 mg/dl con un cociente insulina/glucosa de 0,3 o menos refleja una secreción inapropiada de insulina en el momento de la hipoglucemia y se utiliza para confirmar la presencia de estos tumores. Generalmente los glucagonomas están asociados a eritema necrolítico migratorio, diabetes leve, diarrea, atrofia muscular progresiva grave e hiperaminoaciduria importante. Los VIPomas están asociados a diarrea secretora grave episódica con

hipopotasemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica.

C. Tratamiento principal

La resección quirúrgica es el tratamiento ideal para los tumores endocrinos pancreáticos. Antes de la resección, el primer objetivo del tratamiento debe ser controlar los síndromes endocrinos.

1. **Inhibición del ácido gástrico.** Los inhibidores de la H^+/K^+-adenosina trifosfatasa omeprazol y lansoprazol controlan satisfactoriamente la secreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinomas. Las dosis óptimas deben individualizarse y reevaluarse periódicamente. La secreción de ácido gástrico durante la hora anterior a la siguiente dosis de omeprazol o lansoprazol debe ser inferior a 10 mEq en los pacientes que no han sido sometidos a cirugía gástrica anteriormente y menos de 5 mEq en los pacientes que han sido sometidos a una intervención para reducir la secreción de ácido gástrico. La dosis inicial es de 60 mg/día para ambos fármacos. Las dosis superiores a 80 mg/día deben fraccionarse. De forma similar, los fármacos más recientes de esta misma clase de IBP son igualmente eficaces.
2. **Inhibición de la insulina.** El diazóxido es un inhibidor de la liberación de insulina que, administrado en una dosis de 3 (mg/kg)/día y 8 (mg/kg)/día por vía oral fraccionada en 3 tomas (p. ej., 50 mg a 150 mg v.o. tres veces al día), es el tratamiento de elección para la hipoglucemia asociada al insulinoma cuando las medidas alimentarias son ineficaces. Hay que administrar un diurético con el diazóxido para evitar la retención de agua.
3. El **acetato de octreotida** es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción de hormonas intestinales. Generalmente es útil para los síndromes carcinoide y los del VIPoma y puede ser útil para controlar los síntomas en los pacientes con glucagonomas, tumores que liberan gonadotropinas y gastrinomas. En los pacientes con insulinoma irresecable puede reducir la secreción de insulina en un 50% y nor malizar la glucemia. No obstante, el tratamiento debe iniciarse con precaución en el hospital porque los pacientes pueden sufrir una hipoglucemia profunda. La dosis inicial habitual de octreotida es de 50 mg por vía subcutánea dos veces al día; a partir de entonces, la dosis y la frecuencia de las inyecciones pueden incrementarse a 100 mg tres veces al día. Recientemente se ha comercializado un preparado de liberación y acción prolongadas (octreotida LAR). La dosis debe ser de 20 mg a 30 mg por vía intramuscular al mes, en función de las dosis que el paciente necesitaba del preparado de acción corta. Este preparado está diseñado para proporcionar la comodidad de las inyecciones una o dos veces al mes cuando ya se ha establecido una dosis estable del preparado de acción corta.

D. Tratamiento de los tumores de células de los islotes localmente avanzados o metastásicos

Para la recidiva locorregional resecable, se recomienda la resección quirúrgica. En los pacientes con recidiva locorregional irresecable, se recomienda la radioterapia para controlar los síntomas, o la participación en un ensayo clínico. En los pacientes con metástasis hepáticas hay que contemplar también la resección

quirúrgica. No obstante, en los casos de enfermedad irresecable y una carga tumoral sintomática o clínicamente importante, pueden ser útiles los análogos de la somatostatina para tratar la enfermedad sintomática relacionada con la secreción hormonal. Los análogos de la somatostatina más utilizados en los ensayos clínicos para los TNEP son la octreotida, la lanreotida y la pasireotida. Un reciente estudio aleatorizado controlado con placebo de fase III que comparó la octreotida de acción prolongada con un placebo para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos del intestino medio mostró una reducción del 66% del riesgo de progresión de la enfermedad. El estudio PROMID reveló un beneficio antineoplásico en los pacientes con tumores funcionantes y no funcionantes tratados con octreotida LAR. En un análisis de los pacientes con tumores no funcionantes, el tiempo hasta la progresión del tumor para los pacientes que recibieron octreotida LAR fue de 28,8 meses frente a 5,9 meses para los que recibieron placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,25). Para los pacientes con tumores funcionantes, el tiempo hasta la progresión del tumor en los que recibieron octreotida LAR fue de 14,3 meses frente a 5,5 meses en los que recibieron un placebo (CRI = 0,23). Actualmente están realizándose estudios para comparar la pasireotida con placebo para tratar los síntomas y la lanreotida con placebo para la evaluación del impacto sobre la supervivencia sin progresión.

Los antineoplásicos sistémicos que han demostrado un mayor beneficio para tratar los TNEP son la estreptozocina, la doxorubicina, el 5-FU y la temozolomida. La estreptozocina es el fármaco más activo en monoterapia, con una tasa de respuesta del 50%. La adición de otros fármacos como el 5-FU y la doxorubicina se asocia a unas tasas de respuesta aún mayores. Un estudio del North Central Cancer Treatment Group ha demostrado que la asociación de estreptozocina y doxorubicina produce una tasa de respuesta (69%), una mediana de supervivencia (26,5 meses) y un tiempo hasta la progresión (20 meses) superiores a la asociación de estreptozocina y 5-FU o a la monoterapia con clorozotocina. La pauta administrada consistió en estreptozocina a razón de 500 mg/m^2 intravenosa los días 1 a 5 y doxorubicina en dosis de 50 mg/m^2 intravenosa los días 1 y 22; esta pauta se repitió cada 6 semanas. La toxicidad fue frecuente, con la aparición de deterioro renal en aproximadamente el 30% de los pacientes que recibieron una pauta basada en la estreptozocina; las náuseas y vómitos aparecieron en un 60% de los pacientes, y la leucopenia, en un 75%, pero sólo el 10% presentó una cifra de leucocitos inferior a 1000 µl. Un estudio más reciente de fase III que comparó la estreptozocina y 5-FU con la doxorubicina y 5-FU mostró una mejora de la mediana de supervivencia en la rama de estreptozocina y 5-FU (24,3 meses frente a 15,7 meses; p = 0,03). Otro fármaco que ha mostrado cierta eficacia en los TNEP en ensayos clínicos de fase II es la temozolomida, que se ha utilizado en asociación con fármacos como la ta lidomida y el bevacizumab.

Estudios recientes en TNEP han identificado posibles dianas mo leculares interesantes, como el EGFR, el VEGF y su receptor (VEGFR), y el receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGFR). Múltiples estudios han puesto de manifiesto la sobreexpresión de VEGF y VEGFR en los TNEP y que esta sobreexpresión se correlaciona con una disminución de la supervivencia sin

progresión. Los estudios de fase II del bevacizumab, el sorafenib y el sunitinib han sido prometedores, y han mostrado unas tasas de respuesta del 10% al 20% y una mejora de la supervivencia sin progresión. Un reciente ensayo clínico internacional de fase III que comparó el sunitinib (37,5 mg una vez al día) con placebo en el tratamiento de los TNEP se interrumpió prematuramente tras la inclusión de 171 pacientes. Un análisis prematuro reveló una diferencia importante en la supervivencia sin progresión (11,4 meses frente a 5,5 meses).

Otra diana potencialmente prometedora en los TNEP es la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). La mTOR es una serina/treonina cinasa conservada que regula el crecimiento y el metabolismo celulares en respuesta a los factores ambientales y la señalización de los receptores de la tirosina cinasa, como el IGFR, el VEGFR y el EGFR. Dos inhibidores de la mTOR que se han estudiado en los TNEP son el temsirolimús y el everolimús. Se observó que el primero tenía una actividad clínica moderada, con una tasa de respuesta del 5,6% y una mediana hasta la progresión de 6 meses. El everolimús asociado con la octreotida de liberación y acción prolongadas mostró una tasa de respuesta del 27% y una supervivencia sin progresión de 63 semanas. A partir de estos prometedores resultados se diseñó el RADIANT 3, un estudio aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico de fase III de everolimús o los mejores cuidados complementarios en pacientes con carcinoma de células de los islotes pancreáticos avanzado, que está actualmente en fase de reclutamiento.

También existen tratamientos locorregionales, que comprenden técnicas ablativas como la ablación por radiofrecuencia, la ablación por microondas y la crioablación, o técnicas de embolización como la embolización simple, la quimioembolización, las microesferas farmacoactivas y la radioembolización. Las nuevas técnicas experimentales, como la perfusión hepática percutánea (PHP), también pueden ser útiles en este contexto.

III. CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS BILIARES (COLANGIOCARCINOMA) Y CARCINOMA DE LA VESÍCULA BILIAR

A. Introducción

Los tumores de las vías biliares son adenocarcinomas invasores que se originan en el revestimiento epitelial de la vesícula biliar y los conductos biliares intrahepáticos (periféricos) y extrahepáticos (árbol hiliar y biliar distal). Los tumores de las vías biliares afectan a unas 12000 personas en Estados Unidos cada año. Se calcula que en 2009 se produjeron 9760 nuevos casos y 3370 muertes en Estados Unidos. No obstante, esta cifra no contabiliza los casos de tumores biliares intrahepáticos, que se incluyen con los tumores hepáticos primarios en las bases de datos nacionales. Aunque la incidencia del colangiocarcinoma extrahepático se ha mantenido constante, la del colangiocarcinoma intrahepático ha aumentado notablemente durante las dos últimas décadas.

B. Epidemiología y presentación

La aparición de los tumores de las vías biliares parece estar relacionada con las afecciones inflamatorias crónicas, las enfermedades autoinmunitarias, los cálculos biliares, varios patógenos infecciosos y ciertas sustancias cancerígenas. Los factores de riesgo de cáncer de la vesícula biliar, el más frecuente de los cuales es

la colelitiasis, se asocian a la presencia de inflamación crónica. La calcificación de la vesícula biliar (vesícula de porcelana), una consecuencia de la inflamación crónica, también se ha asociado al cáncer de la vesícula biliar. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma no se han detectado factores predisponentes, aunque existen indicios de que determinados factores de riesgo pueden estar asociados a la enfermedad en algunos pacientes. Estos factores de riesgo se asocian a la inflamación crónica y comprenden la colelitiasis, la colitis ulcerosa, los trematodos hepáticos (duela hepática), la exposición al óxido de torio, la colangitis esclerosante idiopática y anomalías congénitas como los quistes de colédoco. Recientemente se ha asociado el colangiocarcinoma intrahepático a la infección por el virus de la hepatitis C, que puede ser responsable en parte de una mayor incidencia del colangiocarcinoma intrahepático. Normalmente los tumores de las vías biliares se diagnostican en un estadio tardío debido a su naturaleza invasora y su rápida diseminación. Los pacientes con cáncer de la vesícula biliar pueden presentar un cuadro clínico que imita un cólico biliar o una colecistitis crónica. Los tumores malignos primarios de la vesícula biliar se detectan casualmente en el 0,4% al 2% de las muestras obtenidas durante la colecistectomía laparoscópica. Los síntomas iniciales más habituales del carcinoma de la vesícula biliar son dolor, náuseas y vómitos, y pérdida de peso. Otras posibles presentaciones clínicas son una masa sospechosa detectada en la ecografía o ictericia. En torno a una tercera parte de los pacientes presenta ictericia, que suele asociarse a enfermedad avanzada irresecable. Es probable que los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático presenten síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso o dolor abdominal; los síntomas de obstrucción biliar son poco frecuentes. Otra posibilidad es que el colangiocarcinoma intrahepático se detecte casualmente como una masa intrahepática aislada en una prueba de imagen. En cambio, los pacientes con un colangiocarcinoma extrahepático tienen más probabilidades de presentar ictericia con indicios de obstrucción biliar en las pruebas de imagen posteriores.

C. Evolución natural y patogenia

Las neoplasias malignas de las vías biliares están relacionadas anatómicamente y se caracterizan por invasión local, metástasis en los ganglios linfáticos regionales, atrapamiento vascular y metástasis a distancia. El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica completa; no obstante, sólo el 10% de los pacientes acude a la consulta con la enfermedad en sus estadios iniciales y se considera apto para la cirugía. Los factores pronósticos clave son la radicalidad de la resección, el estado de los ganglios linfáticos y la diferenciación tumoral. No obstante, las tasas de recidiva incluso en el grupo de pacientes con enfermedad resecable siguen siendo bastante elevadas y, por tanto, la quimioterapia sistémica posquirúrgica o paliativa es el pilar del plan de tratamiento para casi todos los pacientes. La mediana de supervivencia global en los pacientes con cáncer de las vías biliares irresecable o metastásico es inferior a 1 año. Parece que el cáncer de la vesícula biliar es el cáncer de las vías biliares más invasor y presenta la mediana de supervivencia más corta. Aunque las neoplasias malignas de las vías biliares son parecidas en cuanto a su evolución agresiva y su resistencia a la quimioterapia, el

cáncer de la vesícula biliar, el colangiocarcinoma intrahepático y el colangiocarcinoma extrahepático tienen un perfil molecular distinto y lo ideal es que se estudien por separado. No obstante, debido al número relativamente pequeño de pacientes, estas enfermedades se han agrupado en la mayoría de los ensayos clínicos que han analizado la quimioterapia sistémica. Pese a la escasez de estudios aleatorizados de fase III, los resultados de los ensayos clínicos pequeños de fase II sugieren un consenso en cuanto al tratamiento sistémico de primera línea.

D. Quimioterapia

La ventaja de la quimioterapia sistémica frente a los cuidados complementarios solos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida se observó por primera vez en una evaluación del 5-FU junto con ácido folínico y etopósido frente a los mejores cuidados complementarios en un grupo de pacientes con cáncer de páncreas y de las vías biliares. La supervivencia global en el grupo de quimioterapia fue de 6 meses frente a 2,5 meses para el grupo de cuidados complementarios, pero sólo 37 de 90 pacientes tenían cáncer de las vías biliares. A pesar de las limitaciones de este estudio, debido a las consideraciones éticas es probable que sea el único ensayo clínico que compare los beneficios de la quimioterapia frente a los mejores cuidados complementarios en el cáncer de las vías biliares avanzado.

Las pautas basadas en el 5-FU son las que más se han evaluado en estudios aleatorizados del cáncer de las vías biliares. La asociación de 5-FU y ácido folínico ha mostrado unas tasas de respuesta del 32% y una supervivencia global de 6 meses. La politerapia con cisplatino produce por sistema unas tasas de respuesta del 10% al 40% y unas medianas de supervivencia un tanto mejores que el 5-FU solo. La asociación de 5-FU con taxanos, etopósido, estreptozocina e irinotecán no ha mostrado superioridad frente al 5-FU solo. De modo parecido a la experiencia con la asociación de 5-FU y cisplatino, la capecitabina y cisplatino mostraron unas tasas de respuesta y una supervivencia global un tanto mayores. Las fluoropirimidinas tegafur-uracilo y S-1 (una mezcla de fluoropirimidinas) también se han estudiado en el cáncer de las vías biliares, con unos resultados parecidos a los obtenidos con el 5-FU y la capecitabina y ligeramente mejores con la adición de cisplatino.

La gemcitabina, un análogo nucleotídico que se ha determinado que es activo en el cáncer pancreático avanzado, se ha estudiado exhaustivamente en los pacientes con cáncer de las vías biliares avanzado o metastásico. Las tasas de respuesta con la gemcitabina en monoterapia oscilan entre el 0% y el 30%, con una mediana de supervivencia global de 5 a 14 meses. Las asociaciones de gemcitabina y cisplatino u oxaliplatino se han estudiado exhaustivamente en el cáncer de las vías biliares. Los estudios han puesto de manifiesto unas tasas de respuesta del 21% al 53% y una mediana de supervivencia global de 5 a 15 meses; estos resultados son algo mejores que los obtenidos con la gemcitabina en monoterapia. La gemcitabina asociada a la capecitabina ha mostrado unas tasas de respuesta del 30% y una mediana de supervivencia global de 14 meses, lo que sugiere un beneficio parecido al de las asociaciones de platino basadas en la gemcitabina. Un reciente análisis conjunto de 104 ensayos clínicos de quimioterapia en el que participaron 1368

pacientes con cáncer de las vías biliares entre 1999 y 2006 sugiere que la gemcitabina es el fármaco más activo y que las pautas de platino basadas en la gemcitabina ofrecen una leve ventaja frente a otras. Entre las asociaciones de gemcitabina y cisplatino o GemOx, que tienen una tasa de respuesta y una mediana de supervivencia global parecidas, los datos de toxicidad y tolerabilidad tienden a favorecer a las asociaciones de GemOx.

Algunos estudios recientes han utilizado las características moleculares de los tumores de las vías biliares y tratamientos dirigidos. Parece que el más prometedor es un ensayo clínico multicéntrico de fase II que ha analizado el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGF, en asociación con la gemcitabina y el oxaliplatino.

E. Recomendaciones actuales

1. **5-FU** en dosis de 500 mg/m^2 i.v. rápida los días 1 a 5 cada 4 semanas o 500 mg/m^2 i.v. semanalmente.
2. **5-FU** en dosis de 400 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 y estreptozocina a razón 500 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5.
3. Los **pacientes con estado general muy bueno** pueden utilizar una combinación doble como GemOx con gemcitabina en dosis de 1000 mg/m^2 los días 1 y 8 y oxaliplatino a razón de 130 mg/m^2 durante 2 h el día 8 cada 3 semanas *o*
4. **Gemcitabina** en dosis de 1000 mg/m^2, 5-FU 600 mg/m^2 y ácido folínico a razón de 20 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas.
5. **Capecitabina** en dosis de 1500 (mg/m^2)/día fraccionada en 2 tomas los días 1 a 14 y gemcitabina a razón de 1000 mg/m^2 los días 1 y 8 cada 3 semanas *o*
6. **Capecitabina** en dosis de 1 500 (mg/m^2)/día fraccionada en 2 tomas los días 1 a 14 y oxaliplatino a razón de 130 mg/m^2 el día 1 cada 3 semanas.

IV. CARCINOMA HEPÁTICO PRIMARIO

A. Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa del 80% al 90% de los tumores hepáticos primarios. Es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, con más de 500000 casos diagnosticados cada año. Es el quinto cáncer más frecuente en todo el mundo y la tercera cau sa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer. La mayoría de los casos aparece en Asia y aunque es menos frecuente en Estados Uni dos, la incidencia está aumentando y en 2009 se diagnosticaron unos 20000 casos. Las últimas estadísticas (2009) muestran un cálculo de 22620 casos diagnosticados, pero esta cifra también incluye el cáncer de los conductos biliares intrahepático. El 90% de los tumores hepáticos primarios son CHC o hepatocarcinomas; el resto de los tumores consiste en colangiocarcinomas (un 7%), hepatoblastomas, an giosarcomas y otros sarcomas. En Estados Unidos, la incidencia máxima tiene lugar en la sexta década de vida, mientras que en Asia y África apa rece a una edad mucho más temprana.

B. Etiología y factores de riesgo

Las tasas de CHC son de dos a cuatro veces mayores en los hombres que en las mujeres. Del 80% al 90% de los casos de CHC aparecen en el hígado cirrótico y la

cirrosis es el factor predisponente más relacionado con CHC. En términos generales, el 80% de los casos de CHC son atribuibles a infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B o C. La infección crónica por el virus de la hepatitis B es frecuente en los países asiáticos y africanos, y representa la mayoría de los casos de CHC. Los portadores crónicos del virus de la hepatitis B tienen un riesgo relativo 100 veces mayor de presentar CHC, con una tasa de incidencia anual del 2% al 6% en los pacientes cirróticos. En cambio, la infección crónica por el virus de la hepatitis C es más frecuente en los países occidentales. Otras causas de CHC comprenden la cirrosis hepática alcohólica, la aflatoxina (una sustancia natural derivada del hongo *Aspergillus* que está presente en varios cereales), la hemocromatosis hereditaria, la hepatitis autoinmunitaria, la carencia de α_1-antitripsina y la enfermedad de Wilson.

La incidencia del CHC está aumentando en Estados Unidos, en particular entre la población infectada por el virus de la hepatitis C. Alrededor de 4 millones de personas en Estados Unidos padecen infección crónica por el virus de la hepatitis C y se calcula que la incidencia anual del CHC entre los pacientes con hepatitis C que presentan cirrosis relacionada con la hepatitis C oscila entre el 2% y el 8%. Aproximadamente un millón y medio de personas padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B en Estados Unidos; la incidencia anual del CHC en los pacientes con cirrosis causada por el virus de la hepatitis B es del 2,5%. En los portadores que no presentan cirrosis la incidencia anual es del 0,5%.

C. Signos y síntomas iniciales

Los pacientes con carcinoma hepático primario suelen presentar dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal o pérdida de peso. Normalmente es un dolorimiento o dolor sordo, pero puede ser agudo e irradiarse al hombro derecho. Pueden aparecer cansancio, pérdida del apetito y fiebre idiopática. Los pacientes con cirrosis subyacente pueden presentar descompensación hepática: ascitis de nueva aparición, hemorragia digestiva por ruptura de varices esofágicas, ictericia o encefalopatía. En ocasiones los pacientes presentan síndromes paraneoplásicos. La eritrocitosis es el más frecuente; también se han descrito hipercalcemia, hipertiroidismo y síndrome carcinoide. Los datos obtenidos en la exploración física comprenden hepatomegalia nodular con soplo arterial y roce hepático. En aproximadamente el 50% de los pacientes aparece diseminación extrahepática durante la evolución de la enfermedad. El 20% de los pacientes presenta metástasis pulmonares.

D. Pruebas diagnósticas y detección

Varios estudios han puesto de manifiesto una reducción de la mortalidad por CHC con el uso de programas de detección para personas de alto riesgo, como las que presentan cirrosis o infecciones crónicas por el virus de la hepatitis. La determinación de la α-fetoproteína (AFP) sérica y la ecografía hepática son los métodos más utilizados para la detección del CHC. La mayoría de los grupos recomienda realizar periódicamente determinaciones de la AFP y una ecografía cada 6 a 12 meses. Se aconseja realizar pruebas de imagen adicionales si la AFP sérica aumenta o si se detecta un nódulo hepático en la ecografía hepática. Las lesiones del CHC se caracterizan por la hipervascularidad arterial y están irrigadas

principalmente por la arteria hepática. Esto contrasta con el hígado circundante, irrigado principalmente por el sistema de la vena porta. Por tanto, las técnicas de imagen más utilizadas para el diagnóstico del CHC son la TC helicoidal trifásica o la resonancia magnética (RM) dinámica con contraste. En las lesiones mayores de 2 cm, una TC o una RM que muestra el realce arterial clásico es diagnóstica de un CHC. En las lesiones de 1 cm a 2 cm, un patrón de realce arterial clásico tanto en la TC como en la RM se considera diagnóstico de CHC. Las lesiones hepáticas menores de 1 cm deben seguirse con atención repitiendo periódicamente las pruebas de imagen. Las lesiones hepáticas mayores de 1 cm que no muestran el realce arterial clásico deben someterse a una biopsia hística para confirmar el diagnóstico.

E. Pruebas de laboratorio

La AFP es un marcador tumoral que está elevado en el 60% al 70% de los pacientes con CHC. La AFP sérica no es una prueba sensible ni específica para el CHC. No obstante, los resultados de la determinación de la AFP pueden utilizarse junto con las pruebas de imagen para orientar el tratamiento de los pacientes con un posible CHC. Una concentración de AFP superior a 200 en un paciente con una lesión hepática mayor de 2 cm tiene un alto valor pronóstico para el CHC y puede considerarse diagnóstica incluso sin el patrón de realce clásico en las pruebas de imagen.

F. Estadificación y evaluación preoperatoria

1. **Estadificación.** Los pacientes con diagnóstico de CHC deben someterse a un estudio exhaustivo que comprende la determinación de la etiología de la enfermedad hepática, incluidas pruebas funcionales hepáticas, la evaluación de otras enfermedades concurrentes, prue bas de imagen para determinar si hay enfermedad metastásica (imágenes del tórax y gammagrafía ósea, ya que las localizaciones metastásicas más frecuentes son el pulmón, los huesos y los ganglios linfáticos ab-dominales) y evaluación de la función hepática subyacente, in clui da determinación de la presión portal ante cualquier indicio de hipertensión portal.

Un sistema de estadificación eficaz debe incorporar las características del tumor (clasificación TNM del AJCC, tabla 8-2) y la enfermedad hepática subyacente (clasificación de Child-Pugh), ya que ambos factores influyen en la elección del tratamiento y la supervivencia del paciente. Se han diseñado varios sistemas de estadificación para los pacientes con CHC. Algunos de los más utilizados son el sistema de estadificación de Okuda, la clasificación del Cancer of the Liver Italian Program, la clasificación *Japan Integrated Staging*, el *Chinese University Prognostic Index*, el sistema de estadificación simplificado (Vauthey) del CHC, el sistema TNM modificado de Izumi, el sistema de clasificación francés y la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer. Cada uno de estos sistemas tiene sus limitaciones y por tanto ninguno se ha aceptado de manera universal. Después del estudio, se clasifica a los pacientes en uno de los siguientes grupos: enfermedad metastásica, enfermedad irresecable localmente avanzada no susceptible de trasplante, resecable o susceptible de trasplante pero con estado general que impide la operación y resecable o susceptible de trasplante con estado general apropiado.

TABLA 8-2 Sistema de estadificación del carcinoma hepatocelular

Estadio	Definición
I	T1 (tumor solitario de cualquier tamaño sin invasión vascular), N0, M0
II	T2 (tumor solitario de cualquier tamaño con invasión vascular; múltiples tumores, ninguno > 5 cm), N0, M0
IIIA	T3a (múltiples tumores > 5 cm), N0, M0
IIIB	T3b (tumor solitario o múltiples tumores de cualquier tamaño que afectan a una rama principal de la vena porta o la vena hepática), N0, M0
IIIC	T4 (invasión directa de un órgano adyacente que no sea la vesícula biliar o con perforación del peritoneo visceral), N0, M0
IVA	Cualquier T, cualquier N1, M0
IVB	Cualquier T, cualquier N, M1

Del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

2. **Evaluación preoperatoria.** El proceso de selección de los pacientes con CHC aptos para la resección quirúrgica requiere información acerca de la extensión del tumor, la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, una evaluación de la reserva funcional hepática y la situación médica general del paciente. Los criterios generales de irresecabilidad del CHC comprenden un tumor de gran tamaño con un hígado residual insuficiente tras la resección hepática, lesiones multifocales en ambos lóbulos, metástasis tumorales extrahepáticas y un tumor con afectación del tronco de la vena porta o la vena hepática/vena cava inferior. Además, la resección por lo general sólo se recomienda cuando se mantiene la función hepática y no hay indicios de hipertensión portal.

G. Tratamiento principal

En el momento de la presentación, sólo el 25% de los pacientes con CHC tiene lesiones potencialmente resecables. Los resultados de estu dios retrospectivos de amplio alcance han puesto de manifiesto una supervivencia a los 5 años del 50% al 70% en pacientes seleccionados sometidos a resección hepática por un CHC con función hepática con servada. No obstante, el número de pacientes con CHC que se consideran aptos para la resección en Estados Unidos es bastante reducido porque la mayoría tiene cirrosis subyacente de grado B o C de Child. Además, las tasas de recidiva a los 5 años tras la resección hepática por un CHC son bastante elevadas (cerca del 70%). El trasplante hepático puede permitir la resección de pequeños tumores en los pacientes con cirrosis avanzada y la supervivencia es parecida o mejor que la observada después de la resección sin trasplante. Los pacientes con CHC que cumplen los criterios de Milán para el trasplante son los que tienen un nódulo menor de 5 cm o dos o tres nódulos menores de 3 cm sin indicios de afectación macrovascular o enfermedad extrahepática. El trasplante hepático en estos pacientes seleccionados presenta unas tasas de recidiva bajas con una supervivencia a los 5 años superiores al 75%. El principal problema del trasplante

es la disponibilidad de órganos en el momento oportuno. En los pacientes con enfermedad localizada que no son aptos para la resección o el trasplan te, hay que plantearse el tratamiento ablativo o la embolización. Además, varios estudios han investigado el papel de los tratamientos locorregionales para controlar la enfermedad temporalmente en los pacientes que es peran un trasplante hepático. Los tratamientos locorregionales dis po nibles comprenden técnicas de ablación como la ablación por radio frecuencia, la ablación por microondas, la crioablación o la inyección percutánea de etanol y técnicas de embolización como la embolización simple, la quimioembolización, las microesferas farmacoactivas y la radioembolización. Las nuevas técnicas experimentales como la PHP también pueden ser útiles en este contexto.

H. Tratamiento del CHC avanzado

En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CHC la enfermedad está avanzada en el momento de la presentación y no son aptos para la cirugía o los tratamientos locorregionales. Por desgracia, el CHC es un tumor bastante quimiorresistente y muy resistente a la quimioterapia antineoplásica. Los estudios clínicos que han evaluado el uso de la quimioterapia como la doxorubicina han observado unas bajas tasas de respuesta al tratamiento y no existen indicios de un efecto favorable sobre la supervivencia. No obstante, dos estudios recientes de fase II han observado que el sorafenib es beneficioso en el tratamiento de los pacientes con CHC metastásico o localmente avanzado. El sorafenib es un inhibidor oral de múltiples cinasas que impide la proliferación de las células tumorales y la angiogenia. Un ensayo clínico aleatorizado de amplio alcance, controlado con placebo y multicéntrico de fase III (SHARP) evaluó la eficacia del sorafenib frente a placebo en los pacientes con CHC avanzado. En este estudio, 602 pacientes con CHC medible avanzado, sin tratamiento sistémico anterior, con buen estado general y con función hepática conservada fueron aleatorizados a recibir sorafenib 400 mg dos veces al día o un placebo con los mejores cuidados complementarios. La mediana de supervivencia fue significativamente mayor en la rama de sorafenib (10,7 meses frente a 7,9 meses, CRI = 0,69, $p < 0,001$). Otro ensayo clínico de fase III con un diseño parecido, el estudio Asia-Pacífico, asignó aleatoriamente a 226 pacientes en un diseño 2 × 2 a recibir sorafenib o un placebo. Los pacientes que participaron en este estudio eran asiáticos y tendían a ser más jóvenes con hepatitis B subyacente y un número mayor de localizaciones tumorales en comparación con el ensayo SHARP. También puso de manifiesto una mejora de la mediana de supervivencia en la rama de sorafenib (6,5 meses frente a 4,2 meses; CRI = 0,68; $p = 0,014$). En términos generales, el sorafenib se tolera bien con escasos efectos secundarios, que suelen consistir en diarrea, pérdida de peso y reacción cutánea de eritrodisestesia palmoplantar. A raíz de estos estudios, ahora se considera que el sorafenib es el tratamiento de referencia para los pacientes con CHC avanzado y metastásico que no son aptos para tratamientos curativos o locorregionales, pero de momento sólo se han estudiado rigurosamente en pacientes con buena función hepática.

Lecturas recomendadas

Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403–2413.

Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007;96:896–902.

Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer.* 1987;59:2006–2010.

Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7:593–600.

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Shamoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Annals of Surgery.* 1999; 230(6):776–782.

Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med.* 1986;315:663–666.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–390.

Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxali platin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3509–3516.

Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads–5-fluorouracil), and high dose radiation–5-fluorouracil. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1981;48:1705–1710.

Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:519–523.

Moore MJ, Golstein D, Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer; a phase III trial of the National Institute of Cancer Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1960–1966.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:1200–1210.

Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15:966–973.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic

cancer; a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267–277.

Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer.* 2004;101(9):1987– 1993.

Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002;95:1685– 1695.

Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for HCC among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993;328:1797–1801.

9 Carcinoma de mama

Patrick Glyn Morris y Clifford A. Hudis

I. EVOLUCIÓN NATURAL, EVALUACIÓN Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO

A. Epidemiología y factores de riesgo

En 1986, el carcinoma de pulmón sustituyó al carcinoma de mama como la causa más frecuente de muerte por cáncer entre las mujeres en Estados Unidos. Pese al descenso de la incidencia desde 2003, en 2009 se diagnosticaron más de 192 000 nuevos casos de cáncer de mama y aproximada mente 40 000 mujeres murieron a causa de esta enfermedad. En la actualidad sobrevive un mayor número de mujeres gracias a un diagnóstico más precoz y a un mejor tratamiento. La cifra absoluta de muertes por año ha disminuido desde aproximadamente 1990, con un descenso de la mortalidad específica de la enfermedad del 2,2% por año.

La incidencia del cáncer de mama varía mucho entre distintas poblaciones. Las mujeres de Europa occidental y Estados Unidos presentan una incidencia mayor que las mujeres de la mayoría de las demás regiones del mundo. Esto se debe posiblemente en parte a la elevada ingesta de proteínas animales y grasas, y probablemente está relacionado con el aporte calórico total y las mayores tasas de obesidad. Las mujeres caucásicas de Estados Unidos tienen más probabilidades de sufrir un cáncer de mama que las mujeres afroamericanas. No obstante, la mortalidad por cáncer de mama es mayor en las mujeres afroamericanas que en otros grupos étnicos, aunque este hecho está complicado por el aumento general de la mortalidad relacionada con el cáncer en los grupos de bajo nivel socioeconómico independientemente de la procedencia étnica. Aunque no pueden identificarse causas claras del cáncer de mama en la mayoría de las mujeres, muchos factores aumentan el riesgo de presentar la enfermedad en una mujer. Entre ellos se encuentran los antecedentes familiares, especialmente si más de un miembro de la familia ha tenido cáncer de mama a una edad temprana. En concreto, el análisis genético llevó al descubrimiento de mutaciones dominantes de la línea germinativa en dos antioncogenes, el *BRCA1* y el *BRCA2*, localizados en los cromosomas 17 y 13, respectivamente, asociados a un alto riesgo de cáncer de mama femenino además de cáncer de ovario (*BRCA1* y *BRCA2*), cáncer de mama masculino *(BRCA2)* y otras neoplasias malignas. Aunque estas mutaciones representan menos del 10% de los casos de cáncer de mama, juntas pueden representar más del 70% de los casos hereditarios en las poblaciones de alto riesgo. Es importante señalar

que la mayoría de las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama no tienen una mutación heredada definida y a veces se observan otras mutaciones causales menos frecuentes. No obstante, si una mujer con cáncer de mama tiene menos de 50 años y un familiar que padeció cáncer de mama antes de los 50 años, su probabilidad de presentar una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* aumenta hasta el 25%. Otros factores que incrementan su probabilidad de presentar una mutación comprenden un familiar con cáncer de ovario o antecedentes personales de cáncer de mama o cáncer de ovario bilateral. Las portadoras de estas mutaciones tienen un riesgo de cáncer de mama de por vida de hasta el 70%, según los antecedentes familiares, quizá la mutación específica y otros genes celulares que pueden modificar la penetrancia. La tasa de supervivencia a los 5 años de las pacientes con cualquiera de ambas mutaciones del gen *BRCA* no es considerablemente inferior al de otras pacientes con cáncer de mama tras el ajuste con respecto a los subtipos específicos de cáncer de mama que tienden a presentar las portadoras. Otros factores que incrementan el riesgo de cáncer de mama son la menarquia precoz, el primer embarazo a término tardío y una enfermedad benigna de la mama anterior (sobre todo en presencia de un grado elevado de atipia epitelial benigna). Parece que el uso actual de anticonceptivos orales tiene un efecto pequeño sobre el riesgo de padecer cáncer de mama (riesgo relativo, 1,24); el riesgo derivado del uso anteriro disminuye con el paso del tiempo. Aunque el cáncer de mama puede aparecer en los hombres, estos casos representan menos del 1% de las neoplasias malignas de mama y no suelen observarse en la mayoría de los hospitales. Los hombres portadores de mutaciones de *BRCA2* tienen un riesgo de cáncer de mama de por vida del 6%, lo que supone un riesgo considerablemente mayor que el de la población general.

La terapia hormonal restitutiva (THR) puede incrementar el riesgo de cáncer de mama. En el estudio Women Health Initiative, los investigadores observaron un aumento del riesgo de cáncer de mama de aproximadamente un 10% por cada 5 años de uso de la THR. Se observó un mayor riesgo con los productos combinados (estrógenos/progesterona) que con la terapia con estrógenos sola; tras la publicación de este informe, se produjo un notable descenso del uso de la THR, seguido rápidamente de un descenso del cáncer de mama posmenopáusico con receptores hormonales.

B. Prevención

El riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales puede reducirse. Como mínimo tres ensayos clínicos que han utilizado moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) han demostrado que el tratamiento preventivo durante 3 a 5 años con estos fármacos reduce la tasa de aparición del cáncer de mama a corto plazo. Se observó que las mujeres con mayor riesgo debido a los antecedentes familiares, la edad y otros factores de riesgo que recibieron tratamiento con el SERM tamoxifeno a razón de 20 mg/día experimentaron una reducción del 45% de las tasa de aparición del cáncer de mama invasivo en comparación con las mujeres tratadas con placebo. La enfermedad no invasiva y las lesiones preneoplásicas de la mama también disminuyeron. El raloxifeno en dosis de 60 mg/día o 120 mg/día también pareció reducir el riesgo de cáncer de

mama en las mujeres posmenopáusicas (que tenían osteoporosis y un riesgo de cáncer de mama típico o reducido), con un riesgo relativo de 0,26. Pese a estos beneficios, los SERM se asocian con un mayor riesgo tanto de tromboembolismo venoso como de cáncer endometrial, aunque parece que los riesgos con el raloxifeno son menores que con el tamoxifeno, que se ha asociado a un riesgo de cáncer endometrial de una y media a dos veces mayor que el de las mujeres no tratadas. Además, ninguno de estos dos fármacos ha demostrado una mejora de la supervivencia cuando se han utilizado para la prevención del cáncer de mama. En el ensayo clínico Study of Tamoxifen against Raloxifene se compararon estos fármacos y se observó que el raloxifeno no reducía la incidencia de los carcinomas preinvasivos pese a obtener un resultado aparentemente mejor que el tamoxifeno en la prevención de los tumores invasivos. El lasofoxifeno, en un ensayo clínico que abordó la osteoporosis, redujo de modo parecido la incidencia del cáncer de mama. Estos fármacos tienen unos patrones de efectos secundarios similares pero no idénticos que pueden ayudar a orientar las decisiones clínicas.

Existen varias opciones para el tratamiento de las mujeres con muy alto riesgo debido a los antecedentes familiares o las mutaciones génicas conocidas. La intensificación de la vigilancia mediante la adición de pruebas de detección con resonancia magnética (RM) anualmente como complemento de la mamografía habitual se ha mostrado eficaz en una población de alto riesgo. En las portadoras de mutaciones con riesgo tanto de cáncer de mama como de ovario se ha recomendado la ovariectomía bilateral una vez superada la edad de procreación, porque las pruebas de detección son inadecuadas para el cáncer de ovario y porque esta intervención reduce el riesgo de cáncer de mama primario. La mastectomía profiláctica es una opción eficaz que supone una reducción del riesgo relativo de aproximadamente el 90%. Obsérvese que a pesar de la mastectomía profiláctica, siempre existe un pequeño riesgo de cáncer de mama en el tejido glandular residual de la mama. Los SERM también pueden ser útiles en los pacientes con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*. El análisis de las muestras de sangre de mujeres que participaron en el ensayo clínico P-01 (tamoxifeno) reveló que las portadoras de mutaciones también tenían un riesgo un 47% menor de cáncer de mama.

C. Detección, diagnóstico y evaluación antes del tratamiento

1. **Pruebas de detección.** Puesto que pueden salvarse más vidas si el cán cer de mama se diagnostica en un estadio temprano, muchos programas de detección se han diseñado para detectar pequeños tumores incipientes. Por lo general se recomienda la autoexploración mamaria mensual para todas las mujeres después de la pubertad y una exploración mamaria anual realizada por el médico u otro profesional cualificado a partir de los 20 años, aunque los indicios de eficacia son escasos. La mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 25% al 30% en las mujeres mayores de 50 años. El beneficio para las mujeres de 40 a 50 años ha sido más difícil de demostrar, porque la incidencia del cáncer de mama es más baja. Por consiguiente, son necesarias más exploraciones para detectar un cáncer y salvar una vida. No obstante, las ventajas adicionales de la detección precoz mediante mamografía comprenden la posibilidad de una cirugía menos desfiguradora,

una menor utilización de la radioterapia y una menor necesidad de quimioterapia y otros tratamientos sistémicos. Por tanto, las ventajas absolutas van más allá del simple criterio de valoración de la supervivencia. Por consiguiente, se recomienda realizar una mamografía inicial a los 40 años, una mamografía cada 1 a 2 años entre los 40 y los 50 años (según los factores de riesgo y la organización que realiza las recomendaciones) y una mamografía anual a partir de los 50 años. No se ha establecido un límite superior de edad a partir del cual la mamografía ya no es eficaz. Para las mujeres de alto riesgo y los familiares de pacientes con mutaciones, hay que iniciar las pruebas de detección con mamografía 10 años antes de la edad que tenía el familiar más joven diagnosticado de cáncer de mama en el momento del diagnóstico. Las pacientes con linfoma de Hodgkin (independientemente de los antecedentes de irradiación del campo del manto) deben someterse a una mamografía inicial a los 25 años. En las portadoras de mutaciones de *BRCA1/BRCA2*, recientemente se ha aprobado la RM de mama para las pruebas de detección sistemáticas además de la mamografía anual. Es evidente que con la mamografía se han detectado muchos tumores más incipientes y ha aumentado notablemente la detección de los tumores preinvasivos (carcinoma ductal localizado). Estos últimos (todavía) no son invasivos y su tratamiento puede ser mucho menos complicado que el del cáncer de mama invasivo. La ecografía es otra técnica de detección, pero suele utilizarse con fines diagnósticos para valorar las lesiones palpables.

2. **Signos y síntomas iniciales.** Aunque la mamografía detecta un gran número de tumores no palpables, todavía es frecuente que sea la mujer quien detecte el cáncer de mama invasivo como un bulto aislado e indoloro en la mama. Si el bulto ha pasado inadvertido, se ha ignorado o se ha descuidado durante un tiempo (o si crece especialmente rápido o es especialmente invasivo), puede haber fijación a la piel o la pared torácica subyacente, ulceración, dolor o inflamación. Algunas lesiones incipientes se manifiestan con galactorrea o sangrado del pezón. De vez en cuando, la lesión primaria no se detecta y la mujer acude a la consulta con síntomas de enfermedad metastásica, como derrame pleural, enfermedad ganglionar o metástasis óseas. Aproximadamente el 50% de las lesiones aparecen en el cuadrante superior externo de la mama (donde se encuentra la mayor parte del tejido glandular de la mama). En torno al 20% son tumores centrales y el 10% aparece en cada uno de los demás cuadrantes. Hasta el 25% de las mujeres con cáncer de mama tiene metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico, aunque esto es menos frecuente cuando el tumor primario se ha detectado mediante pruebas de detección sistemáticas.
3. **Estadificación.** El carcinoma de mama se estadifica según el tamaño y las características del tumor primario (T), la afección de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis (M). En la tabla 9-1 se presenta una versión abreviada del sistema de estadificación TNM del cáncer de mama y en la tabla 9-2 se resume la clasificación por estadios. En 2010 se publicó el sistema de estadificación revisado del American Joint Committee

on Cancer para el cáncer de mama. Aunque a menudo se realiza una estadificación preliminar antes de la cirugía, la estadificación definitiva que puede utilizarse a efectos pronósticos y de planificación del tratamiento adicional normalmente debe esperar al estudio de patología quirúrgica cuando se confirman el tamaño del tumor primario y la afectación histológica de los ganglios linfáticos. En hasta el 30% de las pacientes con tumores de mama palpables (no detectados en la mamografía), pero sin indicios clínicos de afectación de los ganglios linfáticos axilares, el estudio histológico de los ganglios linfáticos indica la presencia de cáncer. En las pacientes sin afectación ganglionar según el estudio histológico habitual, los cortes seriados pueden mostrar depósitos tumorales microscópicos en más pacientes. Las principales modificaciones introducidas en el nuevo sistema de estadificación tienen en cuenta el uso generalizado de las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y biología molecular que permiten a los anatomopatólogos detectar metástasis microscópicas hasta el nivel de las células tumorales aisladas. No está claro que la detección de células tumorales en los ganglios linfáticos mediante un estudio con realce tenga valor pronóstico, y el sistema de estadificación actual califica los ganglios linfáticos de patológicamente negativos si las células se identifican sólo mediante IHQ y se encuentran en grupos de menos de 0,2 mm. Se emplea el identificador «(i)» para indicar la presencia de células tumorales aisladas, de tal manera que pN0(i+) significa enfermedad sin afectación ganglionar pero presencia de ese tipo de células en el ganglio linfático. De modo parecido, «(mol+)» indica que una exploración molecular como la reacción en cadena de la polimerasa ha detectado indicios de células malignas. Estas modificaciones se incluyen en la tabla 9-1.

D. Pruebas diagnósticas

1. **Antes de la biopsia**, se realizará una anamnesis minuciosa de la paciente, durante la cual hay que prestar atención a los factores de riesgo. Se someterá a la paciente a una exploración física, centrada no sólo en la mama afectada, sino en la mama contralateral, todas las zonas de ganglios linfáticos regionales, los pulmones, los huesos y el hígado. Tras esta exploración hay que realizar una mamografía bilateral para ayudar a evaluar la extensión de la afectación y buscar enfermedad ipsolateral o contralateral adicional.

TABLA 9-1 Sistema de estadificación TNM del cáncer de mama

Tumor primario (T)

TX	El tumor primario no puede evaluarse
T0	No hay indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma localizado
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal localizado
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar localizado
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor (la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica según el tamaño del tumor)
T1	Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T1mic	Microinvasión < 0,1 cm en su mayor dimensión
T1a	Tumor > 0,1 cm pero no > 0,5 cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor > 0,5 cm pero no > 1 cm en su mayor dimensión
T1c	Tumor > 1 cm pero no > 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm pero no > 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor > 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel, sólo tal como se describe más adelante
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	Edema (incluida la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites limitados a la misma mama
T4c	Tanto T4a como T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N): clasificación clínica

NX	Los ganglios linfáticos no pueden evaluarse (p. ej., se han extirpado antes)
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares móviles ipsolaterales
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijados entre sí o a otras estructuras o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolateral clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales clínicamente evidentes
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijados entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolateral clínicamente evidentes y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales o en uno o varios ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolateral clínicamente evidentes y en presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes; metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales y en uno o varios ganglios linfáticos axilares
N3b	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolateral y en uno o varios ganglios linfáticos axilares
N3c	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales (pN)

pNX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse (p. ej., se extirparon antes o no se extirparon para un estudio anatomopatológico)
pN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, no se realiza un examen adicional de células tumorales aisladas
pN0(i–)	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, la tinción IHQ es negativa
pN0(i+)	Se identifican células tumorales aisladas histológicamente o mediante tinción IHQ positiva, no hay grupos > 0,2 mm
pN0(mol–)	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, los datos moleculares son negativos (RT-PCR)
pN0(mol+)	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, los datos moleculares son positivos (RT-PCR)
pN1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada mediante disección del ganglio centinela pero que no es clínicamente evidente
pN1mi	Micrometástasis (> 0,2 mm, ninguna > 2 mm)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada mediante disección del ganglio centinela pero que no es clínicamente evidente
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada mediante disección del ganglio centinela pero que no es clínicamente evidente
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares o en los de la cadena mamaria interna clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en los linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 depósito tumoral > 2 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna clínicamente evidentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, en ganglios linfáticos infraclaviculares o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolaterales clínicamente evidentes en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares afectados; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo 1 depósito tumoral > 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolaterales clínicamente evidentes en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares afectados; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada mediante disección del ganglio centinela pero que no es clínicamente evidente
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

Metástasis a distancia (M)

MX	Las metástasis a distancia no pueden evaluarse
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa-transcripción inversa. Modificada del American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer, 2010.

TABLA 9-2 Clasificación por estadios del cáncer de mama*

Estadio	Descripción
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0 o Nmi, M0
IIA	T2, N0, Mo
	T0-T1, N1, M0
IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
IIIA	T0-T2, N2, M0
	T3, N1-N2, M0
IIIB	T4, cualquier N, M0
IIIC	Cualquier T, N3, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

*Las pacientes se clasifican en el grupo más alto posible para su estadio TNM compuesto. Por ejemplo, una paciente con T1a, N2, M0 tendría enfermedad en estadio IIIA debido al estado N2.

2. Se realiza una **biopsia por escisión o con aguja gruesa de la lesión primaria** y la muestra se entrega intacta (sin fijar en formol) al anatomopatólogo, que puede dividirla para realizar el estudio histológico, análisis de los receptores hormonales y análisis de HER2 (mediante estudio inmunohistoquímico o hibridación *in situ* por fluorescencia [FISH]).
3. **Tras la confirmación de la histología**, se evalúa a la paciente por posibles metástasis. Es importante insistir en que la anamnesis y la exploración física son los componentes fundamentales de esta evaluación.
   a. Los **estudios habituales** comprenden una radiografía de tórax, un hemograma completo y un análisis bioquímico de la sangre.
   b. **Otros estudios**, como la gammagrafía ósea, el estudio óseo (que normalmente sólo se realiza si la gammagrafía es positiva) y la tomografía computarizada (TC) del hígado (abdomen) son opcionales a menos que la anamnesis, la exploración física o los análisis de sangre sugieran un mal pronóstico o apunten a la afectación de un órgano específico. Las recomendaciones relativas a las pruebas de imagen están en constante evolución y los datos recientes indican que la tomografía por emisión de positrones-TC integrada puede sustituir a la mayoría o a todas las demás pruebas de imagen.
   c. **Histología.** Aproximadamente del 75% al 90% de los tumores de mama son carcinomas ductales infiltrantes, y hasta el 10% son carcinomas lobulillares infiltrantes; estos dos tipos de tumores tienen un comportamiento global parecido, pero el segundo suele ser hormonosensible y HER2-negativo. Además, sus patrones de diseminación metastásica pueden variar, aunque el riesgo global de metástasis sea similar. El resto de los tipos histológicos de carcinoma de mama invasivo pueden tener un pronóstico un tanto mejor, pero el

tratamiento suele depender más del estadio que del tipo histológico. La tecnología de micromatrices ha aportado matices a la clasificación tradicional basada en la histología del cáncer de mama y avala la opinión de que es una enfermedad con subtipos bien diferenciados. Aproximadamente el 15% de los tumores de mama son basaloides (subtipo epitelial basal) y concuerdan en un grado relativamente elevado con el subgrupo de tumores que tradicionalmente se definen como «triple negativos» (sin receptores hormonales y HER2-negativos). Los tumores luminales generalmente expresan receptores hormonales, pero el subtipo luminal A es el más hormonosensible. Los tumores triple negativos se observan en asociación con mutaciones de *BRCA1* y en mujeres de bajo nivel socioeconómico. Cada uno de estos subtipos (luminal A, B, basaloide, HER2-positivo, etc.) está asociado a una evolución natural característica bien diferenciada en cuanto al tiempo hasta la aparición de metástasis a distancia.

E. Estrategia de tratamiento

Numerosas instituciones han creado equipos o centros multidisciplinarios para facilitar la planificación coordinada del tratamiento. En algunas situaciones puede ser útil buscar este tipo de estructura de cuidados clínicos, pero existen otras estrategias razonables que pueden utilizarse para diseñar un plan de cuidados óptimos para cada paciente.

1. Por lo general se requiere una **interconsulta** con un cirujano, un radioterapeuta y un oncólogo médico en cuanto exista la sospecha o la confirmación histológica del diagnóstico de carcinoma o después de realizar una intervención quirúrgica definitiva. La politerapia ha tenido un gran impacto sobre el resultado del cáncer de mama, ya que ha permitido conservar los órganos y ha mejorado la supervivencia sin enfermedad (SSE) y la supervivencia global. Cualquier médico que trate a pacientes con cáncer de mama debe estar familiarizado con las funciones y las intervenciones que pueden ofrecer los otros miembros del equipo. También es crucial hacer que la paciente (y su familia, si la paciente lo desea) participe en las decisiones sobre el tratamiento después de escuchar las opciones, las ventajas y los inconvenientes relativos de cada estrategia y las recomendaciones de los especialistas. Hay que dar a la paciente la oportunidad de escuchar los motivos por los que los médicos consideran que el tratamiento recomendado es el mejor y que la paciente decida si lo considera apropiado para ella.
2. Los **objetivos del tratamiento** difieren según el estadio de la enfermedad que se está tratando.
   a. **Para la enfermedad invasiva en estadios iniciales**, el objetivo del tratamiento consiste en erradicar el tumor primario y detener el crecimiento o eliminar las micrometástasis, evitando así la posibilidad de recidiva y la muerte. En el contexto posquirúrgico, esto se denomina *tratamiento complementario.* Existen tres clases generales de tratamiento sistémico complementario: el tratamiento hormonal (tamoxifeno o, en las mujeres posmenopáusicas, un inhibidor de la aromatasa), la

quimioterapia (cualquiera de un gran número de pautas de politerapia clásicas) y la inmunoterapia (trastuzumab para las pacientes con tumores HER2-positivos). Estas opciones se sopesan y se combinan de manera individualizada a partir de análisis minuciosos de riesgo-beneficio. Por supuesto, cuando tratamos a pacientes posquirúrgicas que pueden haberse curado con la cirugía (y la radioterapia), intentamos evitar efectos secundarios farmacógenos innecesarios a corto y largo plazo. Es especialmente preocupante el aumento de la incidencia de segundos tumores primarios (mielodisplasia y leucemias en particular con la quimioterapia, y cáncer de útero con el tamoxifeno) que aparecen años después de la finalización del tratamiento. Otros riesgos pueden ser la osteoporosis con los inhibidores de la aromatasa (IA) y la disfunción cardíaca tras el uso de antraciclinas o trastuzumab. Es importante insistir en que a pesar de estos efectos secundarios, en general la supervivencia global ha mejorado en las poblaciones de pacientes tratadas con estas modalidades. No obstante, un objetivo de los estudios de investigación en curso es determinar el tratamiento mínimo eficaz para evitar el máximo número de recidivas en cualquier situación clínica.

b. Para la enfermedad localmente avanzada, que se define como la enfermedad en estadio IIIA o T3-T4 o superior, incluido el cáncer de mama inflamatorio, el objetivo del tratamiento sistémico varía un poco. Además del control sistémico, que es de gran importancia, existe el posible beneficio añadido de la respuesta local, que facilita una intervención quirúrgica menos desfiguradora y, en algunos casos, cualquier intervención quirúrgica. Esto se denomina *tratamiento sistémico neoadyuvante o prequirúrgico* y puede reducir específicamente el tamaño de un tumor inicialmente irresecable o convertir la mastectomía prevista en una intervención conservadora de la mama. En el contexto de la investigación, la administración de tratamiento sistémico antes de la cirugía permite evaluar tanto la eficacia del tratamiento con nuevos fármacos y pautas como la capacidad de llevar a cabo estudios científicos correlacionales, optimizando así potencialmente el desarrollo de fármacos.

c. Para la enfermedad avanzada (metastásica), el objetivo del tratamiento consiste en prolongar la supervivencia cuando sea posible y aliviar o reducir los signos y síntomas de la enfermedad utilizando un tratamiento con un patrón de efectos secundarios aceptable. En esta situación, normalmente la toxicidad a largo plazo no es de gran importancia, pero la toxicidad a corto plazo es un aspecto fundamental tanto para el médico como para la paciente, porque el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida de la paciente, además de prolongar su supervivencia. La estrategia general consiste en utilizar terapia hormonal si es posible, fármacos anti-HER2 cuando hay amplificación o sobreexpresión de HER2 en el tumor y quimioterapia simple secuencial. Hay un gran número de tratamientos dirigidos novedosos en fase de desarrollo y un

número creciente de tratamientos con un impacto demostrado sobre la supervivencia global.

3. La **cirugía** sigue siendo la modalidad de tratamiento principal más frecuente en la gran mayoría de las mujeres con cáncer de mama. Durante la última mitad del siglo pasado, la cirugía evolucionó hacia unas intervenciones menos desfiguradoras. Por tanto, la conservación de la mama (tumorectomía) con radioterapia y un estudio de los ganglios centinela (o en algunos casos, una linfadenectomía axilar) es ahora algo habitual. Los márgenes quirúrgicos tienen que quedar libres de tumor, pero no existe una definición exacta de la amplitud segura que se acepte de manera uniforme. La linfadenectomía axilar completa es innecesaria en la mayoría de los casos en que la técnica del ganglio centinela, practicada por un cirujano con experiencia, revela que no hay cáncer. Tras la conservación de la mama (y generalmente después de finalizar la quimioterapia), se administra radioterapia para controlar cualquier resto de cáncer microscópico en la mama. La decisión de irradiar los campos ganglionares varía según el estadio del cáncer. En cuanto a la SSE a distancia y la supervivencia global, las candidatas apropiadas para la conservación de la mama obtienen los mismos resultados que si se hubieran sometido a una mastectomía. Por tanto, muchas pacientes optan por la cirugía conservadora de la mama y radioterapia en lugar de la mastectomía. Aparte de las preferencias de la paciente, la mastectomía está indicada cuando el tumor es demasiado grande o está localmente demasiado avanzado para permitir la conservación de la mama (aunque el tratamiento sistémico preoperatorio puede facilitar la conservación de la mama en esta situación), si el tumor es multicéntrico/multifocal, cuando la paciente tiene una contraindicación para la radioterapia, si es una recivida ipsolateral en una mama que se ha irradiado antes (de nuevo, una contraindicación para la radioterapia adicional) o cuando no pueden conseguirse márgenes libres de tumor.

Todavía existen grandes variaciones geográficas respecto al uso de la cirugía conservadora de la mama en Estados Unidos que no tienen una justificación médica evidente. En las pacientes sometidas a una mastectomía, la reconstrucción puede llevarse a cabo mediante varias técnicas y exige un cirujano plástico cualificado. La reconstrucción puede realizarse en el momento de la mastectomía o diferirse durante un período que suele oscilar entre los 1 y 2 años. No existen indicios de que alguna técnica reconstructora tenga consecuencias sobre la evolución natural del cáncer de mama.

4. Radioterapia. El papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de mama se ha ampliado desde principios de la década de 1970. En la actualidad, la radioterapia se utiliza con frecuencia junto con la conservación de la mama como parte del tratamiento principal. En esta situación, la radioterapia se administra habitualmente en toda la mama con una sobreimpresión del lecho tumoral mediante braquiterapia. Más recientemente, se considera la posibilidad de administrar tandas más cortas de radioterapia externa para tratar sólo la mama. Además, en la enfermedad

en los estadios iniciales ahora se utiliza radioterapia sólo en la parte afectada de la mama. La irradiación parcial de la mama puede realizarse mediante braquiterapia o radioterapia externa focalizada. La radioterapia también puede utilizarse después de la mastectomía en las mujeres que tienen una probabilidad especialmente alta de sufrir una recidiva local. Cuando el riesgo de recidiva local es elevado, la radioterapia se asocia a una mejora de la supervivencia global. Habitualmente la radio-terapia tras la mastectomía está indicada si el tumor primario es mayor de 5 cm o si se detectaron cuatro o más ganglios linfáticos afectados en la axila, aunque existe una posible ventaja de supervivencia incluso en las pacientes con riesgo más bajo, como las que tienen uno o dos ganglios linfáticos axilares afectados. Tras la conservación de la mama, la radio-terapia puede omitirse en las pacientes mayores de 70 años con tumores menores de 2 cm con receptores de estrógenos si reciben tratamiento con antiestrógenos. No obstante, con un seguimiento más prolongado, cuando no se administra radioterapia se observa un aumento de las recidivas en la mama, pero sin repercusiones detectables en la supervivencia. Generalmente la radioterapia se administra tras la finalización del tratamiento antineoplásico (cuando está indicado). La radioterapia también es útil como tratamiento complementario para la enfermedad metastásica o localmente avanzada e irresecable. Con frecuencia, las recidivas locales y las metástasis a distancia aisladas o específicas (p. ej., lesiones óseas dolorosas especialmente con amenaza de fractura) también se tratan satisfactoriamente con radioterapia.

5. El **tratamiento sistémico** se utiliza para reducir la probabilidad de recidiva después del tratamiento local en la enfermedad en estadios iniciales y para tratar la enfermedad más avanzada con o sin metástasis a distancia. Para el cáncer de mama operable (curable), el análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) del tratamiento complementario muestra un claro beneficio de la quimioterapia o la terapia hormonal posquirúrgica (incluida la ablación ovárica en las mujeres posmenopáusicas). Aunque los cálculos exactos de este beneficio varían con la revisión y la actualización que se realizan cada 5 años, en términos muy generales el tratamiento sistémico reduce el riesgo de recidiva en hasta un 50%. De modo parecido, la probabilidad de muerte también se reduce en hasta un 30%. Se observan reducciones proporcionales del riesgo en la enfermedad con y sin afectación ganglionar, con la salvedad de que la enfermedad de menor riesgo genera unos beneficios absolutos proporcionalmente menores para el tratamiento. Históricamente, los oncólogos médicos se basaban en el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, el estado de los receptores hormonales, el estado de HER2 y quizá la velocidad de síntesis del ADN (el porcentaje de células en la fase de síntesis), además de cualquiera de una serie de otros factores, para ayudar a determinar el riesgo de cada paciente, de modo que luego podían calcular los beneficios de los tratamientos sistémicos específicos y orientar a las pacientes. Más recientemente se han comercializado pruebas que proporcionan un pronóstico o, todavía más

importante, una predicción del beneficio de tratamientos sistémicos específicos. Como siempre, la edad fisiológica de la paciente y las comorbilidades también son factores importantes en las decisiones sobre el tratamiento complementario.

6. El **tratamiento hormonal (endocrino)** comprende la ablación o inhibición quirúrgica, radioterápica o farmacológica de la función ovárica. También comprende los antiestrógenos (normalmente SERM), los inhibidores de la aromatasa, los gestágenos, los andrógenos e incluso los corticoesteroides. Los tumores que no expresan receptores de estrógenos ni de progesterona generalmente no responden a los tratamientos hormonales, y cuanto mayor es la expresión de estos receptores, mayor es la probabilidad de obtener un beneficio. No obstante, no existe un umbral claro (por encima de cero) por debajo del cual podamos estar seguros de que el tratamiento hormonal será ineficaz. De modo parecido, cuando se detectan receptores de estrógenos, no está claro que la concentración de receptores de progesterona sea importante. Las variaciones en la calidad y los resultados de las pruebas siguen constituyendo un desafío importante en este campo.

F. Pronóstico

El cáncer de mama abarca desde la enfermedad invasiva y rápidamente mortal hasta la enfermedad relativamente inactiva con metástasis de aparición tardía. Los estudios moleculares avalan cada vez más la opinión de que el cáncer de mama es un conjunto de enfermedades antes que una entidad única. Actualmente los clínicos pueden utilizar los factores que figuran a continuación para ofrecer un cálculo aproximado de la probabilidad de recidiva y supervivencia, pero éste es un campo en el que las nuevas técnicas diagnósticas pueden mejorar rápidamente nuestra estrategia actual.

1. **Estadio.** La afectación de los ganglios linfáticos axilares y el tamaño del tumor primario son dos de los principales determinantes de la probabilidad de supervivencia.
   a. **Ganglios linfáticos.** En un estudio de amplio alcance del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), realizado antes del uso del tratamiento complementario moderno, el 65% de las pacientes que se sometieron a una mastectomía radical sobrevivieron 5 años, y el 45% sobrevivió 10 años. Cuando no había ningún ganglio linfático axilar afectado, la tasa de supervivencia a los 5 años fue de casi el 80% y la tasa de supervivencia a los 10 años, del 65%. Si había algún ganglio linfático axilar afectado, la tasa de supervivencia a los 5 años fue inferior al 50% y la tasa de supervivencia a los 10 años fue del 25%. Si había 4 o más ganglios afectados, la tasa de supervivencia a los 5 años fue del 30% y la tasa de supervivencia a los 10 años, menor del 15%. Desde entonces (1975), ha habido una mejora, con unas tasas de supervivencia a los 5 años del 87% para el cáncer de mama en estadio I, del 75% para el cáncer de mama en estadio II y del 13% para el cáncer de mama en estadio IV. La afectación ganglionar detectada mediante microscopia óptica tradicional sigue siendo el factor pronóstico más importante a la hora de

realizar predicciones de supervivencia y tomar decisiones de tratamiento. Es importante distinguir los casos modernos en que las células malignas se detectan en los ganglios linfáticos mediante técnicas más sensibles. Su pronóstico no se ha demostrado de manera tan clara.

   b. **Tumor primario.** Las pacientes con tumores primarios grandes generalmente corren un mayor riesgo de recidiva y muerte que las pacientes con tumores pequeños, independientemente del estado ganglionar, aunque las pacientes con tumores primarios grandes tienen más probabilidades de presentar afectación ganglionar. Los tumores que están fijados a la piel o a la pared torácica tienen un peor pronóstico que los que no lo están. Las pacientes con carcinomas inflamatorios tienen un pronóstico especialmente malo, con una mediana de supervivencia inferior a 2 años y una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 10% en algunas series. El tratamiento sistémico prequirúrgico ha mejorado considerablemente el resultado para este subgrupo de pacientes al permitir la cirugía de control local y mejorar las tasas de recidiva y muerte a largo plazo.

2. **Receptores de estrógenos y de progesterona.** Aunque el estadio de la enfermedad es de gran importancia para determinar el riesgo de recidiva, la cronología de los acontecimientos está muy influida por la biología del tumor, en particular el estado de los receptores hormonales. Las pacientes con tumores que no expresan receptores de estrógenos o de progesterona (o que lo hacen sólo en unas concentraciones muy bajas) tienen una probabilidad mucho mayor de sufrir una recidiva durante los primeros años siguientes al diagnóstico que las pacientes con enfermedad que expresa receptores hormonales. Esta observación es válida tanto para las mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas dentro de cada grupo ganglionar (0, 1-3 y 4 o más). Con el paso de las décadas, el riesgo de recidiva y muerte es aproximadamente el mismo, pero la distribución de estos acontecimientos es más uniforme en la enfermedad con expresión de receptores y se concentra más en los primeros años cuando no hay receptores.
3. La amplificación del **gen *Her-2/neu*** y la sobreexpresión de su receptor transmembrana se asocian a una reducción de la supervivencia en el cáncer de mama en estadios iniciales. La amplificación (que se observa en el 20-30% de los tumores de mama incipientes) se traduce en un peor pronóstico con la aparición más temprana de metástasis. No obstante, ahora está claro que este gen y este receptor son factores pronósticos de la respuesta al trastuzumab y con el tratamiento con este fármaco el resultado para las pacientes con enfermedad HER2-positiva puede ser mejor que el resultado para otros subtipos de pacientes.
4. **Perfiles génicos.** Existen varios instrumentos y análisis con diferentes tecnologías para proporcionar unos cálculos individualizados más precisos del riesgo de recidiva («pronóstico») y los beneficios de tratamientos específicos («predicción»). El análisis MammaPrint® proporciona el pronóstico del cáncer de mama sin afectación ganglionar independientemente

del estado de los receptores. En análisis OncotypeDx® proporciona el pronóstico del cáncer de mama sin afectación ganglionar y con receptores hormonales tratado con tamoxifeno y predice los beneficios de la poliquimioterapia tradicional como tratamiento adicional para esta cohorte. Puede ser igualmente útil en la enfermedad con afectación ganglionar y con receptores hormonales. Estas tecnologías se basan en nuestra capacidad para determinar la expresión génica en tejidos frescos congelados o incluidos en parafina.

A continuación figuran algunas consideraciones con respecto al análisis OncotypeDx®:

- Las pacientes con un resultado (puntuación de recidiva [RS]) inferior a 18 (aproximadamente el 50% de las pacientes en la mayoría de las series) se consideran de bajo riesgo y probablemente no se beneficiarán de la adición de tratamiento antineoplásico al hormonal.
- Las pacientes con una RS superior a 30 tienen un alto riesgo de padecer enfermedad sistémica y obtendrán el máximo beneficio de la quimioterapia.
- Las pacientes con una puntuación intermedia (18-30) representan un dilema a la hora de tomar decisiones y se está llevando a cabo un amplio ensayo clínico para definir mejor la utilidad de la quimioterapia en este grupo de pacientes.

5. Todavía están estudiándose **otros factores pronósticos** para averiguar si pueden facilitar información de manera independiente, en particular para las neoplasias malignas sin afectación ganglionar. En todos los casos, la clave es si son fiables o no, si están validados o no, si son reproducibles o no, y si son aditivos o complementarios de manera coherente respecto a los instrumentos actuales.
6. **Adjuvant! Online** es una herramienta en línea de toma de decisiones (v. www.adjuvantonline.com) que permite a los médicos y los pacientes introducir sus variables personales clave, elaborar un modelo de las repercusiones de tratamientos específicos y presentar los beneficios en formato numérico y gráfico. Este método tiene unas limitaciones reconocidas, pero puede ser muy útil para dar información fácil de interpretar.

II. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA

A. Tratamiento antineoplásico

Como sucede con otras neoplasias malignas, la base de la eficacia de los antineoplásicos en el tratamiento del carcinoma de mama no se comprende del todo. En general, la asociación de dos o más fármacos es más eficaz en el tratamiento posquirúrgico que la monoterapia y casi todos los programas de tratamiento utilizan una serie de fármacos, ya sea de modo simultáneo o secuencial. Además de sus efectos citotóxicos, los antineoplásicos pueden provocar la menopausia en las mujeres premenopáusicas y esto puede constituir un efecto antitumoral adicional.

1. **Respuesta al tratamiento.** Después de la cirugía, es imposible determinar si

una paciente ha respondido o no al tratamiento de las micrometástasis a no ser que sufra una recidiva, dado que no existen variables que puedan cuantificarse. Recidiva significa que el tratamiento no erradicó toda la enfermedad, no evitó la aparición de una nueva enfermedad o sólo lentificó el crecimiento de las metástasis microscópicas. Por tanto, la determinación de la opción apropiada de tratamiento posquirúrgico para las pacientes debe basarse en las extrapolaciones realizadas a partir de estudios aleatorizados de amplio alcance.

2. **Tratamiento de la enfermedad incipiente (tratamiento complementario).** Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento habitual de la enfermedad incipiente depende de distintos factores; todavía no existe ninguna pauta de quimioterapia óptima consensuada para ningún subgrupo de pacientes con cáncer de mama. Por tanto, la máxima prioridad es animar a las pacientes a participar en ensayos clínicos. Si no hay ninguno disponible o la paciente rechaza participar, puede utilizarse la tabla 9-3 como guía para evaluar el riesgo.
   a. **Elección del tratamiento.** El tratamiento antineoplásico está recomendado para la mayoría de las pacientes por lo demás sanas que presentan tumores sin receptores hormonales de 0,5 cm a 1 cm o mayores independientemente del estado ganglionar. Generalmente las pacientes con sobreexpresión de HER2 o amplificación génica reciben quimioterapia y trastuzumab. Independientemente de si reciben o no tratamiento antineoplásico, la mayoría de las pacientes con cáncer invasivo de cualquier tamaño con receptores hormonales deben recibir tratamiento hormonal (tamoxifeno si son premenopáusicas y un inhibidor de la aromatasa, solo o después del tamoxifeno, si son posmenopáusicas). El objetivo de la quimioterapia posquirúrgica es reducir el riesgo de muerte y de enfermedad sistémica. Debido a los riesgos que acarrean las causas de muerte competitivas, el tratamiento antineoplásico posquirúrgico se recomienda con menor frecuencia en las mujeres mayores (basándose en la edad fisiológica, no sólo en la edad cronológica absoluta). El análisis OncotypeDx® mencionado antes aborda parcialmente la utilidad del tratamiento antineoplásico cuando se añade al tratamiento con antiestrógenos en las pacientes de bajo riesgo sin afectación ganglionar y con receptores hormonales, aunque puede que aparezcan varios análisis adicionales a este efecto.

TABLA 9-3 Factores pronósticos para la evaluación del riesgo de recidiva del cáncer de mama

Criterio	Valor
Estado ganglionar	El riesgo aumenta con la presencia de metástasis y el número de ganglios linfáticos afectados
Tamaño del tumor	El riesgo aumenta con el tamaño del tumor independientemente del estado ganglionar
Receptores de estrógenos y de progesterona	La presencia de receptores confiere un mejor pronóstico
Edad	Factor complejo (cronología biológica): las mujeres de 45-49 años son las que tienen el mejor pronóstico, con una probabilidad creciente de muerte debida a su cáncer de mama en los grupos de más edad y en los de menos edad
Morfología	Los tumores con grado nuclear más alto, grado histológico más alto, necrosis tumoral, invasión de los vasos linfáticos peritumorales y mayor densidad de los microvasos tienen un peor pronóstico
Contenido de ADN y capacidad proliferativa	Los tumores diploides y con una fracción baja de la fase de síntesis evolucionan mejor que los que son aneuploides o tienen una fracción alta de la fase de síntesis (por citometría de flujo)
Her2/neu (c-erbB-2)	La amplificación se asocia a una recidiva más temprana y una supervivencia más corta. Análisis de Her2/neu (c-erbB-2) mediante FISH con el resultado expresado como el cociente moléculas/copias del gen (dos o más copias) o mediante tinción IHQ con el resultado expresado como 0-3+, en que 3+ se correlaciona mejor con la positividad de la FISH
Puntuación de recidiva de OncotypeDX®	Proporciona el riesgo de recidiva («pronóstico») y el beneficio de la quimioterapia combinada con CMF (y posiblemente ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo) («predicción») para los tumores con receptores hormonales
Mammaprint®	Proporciona el pronóstico independientemente del estadio de los receptores hormonales

CMF, ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; FISH, hibridación *in situ* por fluorescencia, IHQ, inmunohistoquímica.

b. Opciones de quimioterapia tradicionales. Actualmente existe una gran variedad de opciones de quimioterapia, que en general se desarrollaron como ramas experimentales secuenciales en líneas de investigación clínica. La pauta de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) sigue siendo una opción para algunas pacientes de bajo riesgo, y de hecho puede ser una pauta mejor para el subtipo basaloide de la enfermedad triple negativa. Cuatro tandas de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) es una pauta habitual que se ha mejorado con la adición de los taxanos y la administración a semanas alternas («dosis densas»). Con respecto a las antraciclinas, la revisión general de Oxford y la actualización del EBCTCG demostraron un beneficio absoluto del 3% en la supervivencia y la recidiva con las pautas basadas en las antraciclinas en comparación con la pauta CMF a los 5 años y un beneficio del 4% en la supervivencia

a los 10 años a pesar de los efectos secundarios especiales (cardíacos en particular y leucemia) que pueden provocar estas pautas. Es altamente recomendable repasar la actualización del EBCTCG publicada en *Lancet* en 2005 (incluida en la lista de «Lecturas recomendadas») para comprender mejor la evolución del tratamiento del cáncer de mama.

c. Adición de taxanos. Múltiples ensayos clínicos de fase III han evaluado la adición de taxanos (paclitaxel o docetaxel) a las pautas de quimioterapia para el cáncer de mama en estadios iniciales. Tanto el ensayo fundamental Cancer and Leukemia Group B 9344 como el ensayo NSABP B28 avalaron el uso del paclitaxel después de la pauta AC para el cáncer de mama con afectación ganglionar independientemente del estado de los receptores, el uso de tamoxifeno, la edad de la paciente o el número de ganglios linfáticos afectados. El análisis retrospectivo sugiere un beneficio limitado en las pacientes con enfermedad con receptores hormonales y HER2-negativa, pero los resultados de otros estudios no son consistentes. Un ensayo clínico con un diseño ligeramente diferente (Breast Cancer International Research Group 001) abordó la misma cuestión. Se compararon seis tandas de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida simultáneos (TAC) con seis tandas de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida como tratamiento posquirúrgico para las pacientes con afectación ganglionar. El estudio reveló la superioridad de la pauta TAC en todos los grupos de pacientes. Se observaron unos resultados parecidos cuando se utilizó la epirubicina en lugar de la doxorubicina. El French Adjuvant Study Group observó que tres tandas de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) seguidos de tres tandas de docetaxel eran superiores a seis tandas de FEC en las pacientes con afectación ganglionar. (El apartado «Lecturas recomendadas» incluye un metaanálisis de los estudios de taxanos disponibles realizada por DeLaurentiis y cols.)

d. Uso del trastuzumab en el tratamiento complementario. El cáncer de mama HER-neu positivo representa del 20% al 30% de los casos de cáncer de mama. En ausencia de tratamiento, estas pacientes tienen un mayor riesgo de recidiva y muerte prematura. El trastuzumab prolonga la supervivencia en la enfermedad metastásica y evita la recidiva y la muerte como tratamiento posquirúrgico. El uso del trastuzumab junto con la quimioterapia (se incluyó un taxano en la mayoría de estos ensayos clínicos) en pacientes de alto riesgo sin afectación ganglionar y con afectación ganglionar se asoció a una reducción del 39% al 52% del riesgo de recidiva y a una mejora considerable de la supervivencia. El trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica y las tasas de recidiva en el cerebro, a diferencia de lo que sucede en las demás localizaciones anatómicas, puede que no se reduzcan con el tratamiento posquirúrgico. Existen muchos fármacos anti-HER2 activos en desarrollo para la enfermedad metastásica y se ha aprobado una pequeña molécula inhibidora de las tirosina cinasas (lapatinib). Actualmente, el lapatinib

está estudián-dose como tratamiento complementario en ensayos clínicos aleatorizados controlados. Otros fármacos con actividad en la enfermedad metastásica comprenden el trastuzumab-DM1, el pertuzumab, el neratinib y varios inhibidores de la proteína de choque térmico de 90 kDa. Puede que en el futuro estos fármacos se evalúen en el tratamiento posquirúrgico.

e. Quimioterapia en altas dosis. No se ha demostrado que el aumento de las dosis por encima de las cifras «habituales», incluidos los que exigen apoyo con autotrasplante de médula ósea o reinfusión de células progenitoras de sangre periférica, ofrezca ventajas frente al tratamiento tradicional, y no debe ofrecerse. El tratamiento con dosis densas se desarrolló tras reconocer que las pautas de dosis mayores no proporcionaban ningún beneficio y se basa en cambio en la mayor toxicidad de las dosis habituales administradas con mayor frecuencia. Esta estrategia exige apoyo con factores de crecimiento y se ha demostrado que es superior en varios ensayos clínicos aleatorizados. Para la pauta de AC y el paclitaxel, ésta es ahora una estrategia de uso habitual.

f. Algunas pautas que se utilizan con frecuencia (consultar la explicación anterior sobre la elección de la pauta a partir del estado ganglionar) son:

- Ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo:
  - Ciclofosfamida en dosis de 100 mg/m^2 v.o. los días 1 a 14.
  - Doxorubicina en dosis de 30 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8.
  - Fluorouracilo en dosis de 500 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8. Repetir la tanda cada 4 semanas.
- Docetaxel y ciclofosfamida:
  - Docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 en inyección i.v. rápida.
  - Ciclofosfamida en dosis de 600 mg/m^2 i.v. Repetir cada 3 semanas.
- AC y un taxano (dosis densas):
  - Doxorubicina en dosis de 60 mg/m^2 en inyección i.v. rápida.
  - Ciclofosfamida en dosis de 600 mg/m^2 i.v. Repetir cada 2 semanas con apoyo con factores de crecimiento. Después de cuatro tandas, cambiar a paclitaxel a razón de 175 mg/m^2 $_{en}$ infusión i.v. de 3 h cada 2 semanas durante cuatro tandas.
- FEC:
  - Fluorouracilo en dosis de 500 mg/m^2 i.v. el día 1.
  - Epirubicina en dosis de 100 mg/m^2 i.v. el día 1.
  - Ciclofosfamida en dosis de 500 mg/m^2 i.v. el día 1. Repetir la tanda cada 21 días.
- TAC:

- Docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 el día 1.
- Doxorubicina en dosis de 50 mg/m^2 el día 1.
- Ciclofosfamida en dosis de 500 mg/m^2 el día 1. Repetir la tanda cada 21 días.

Para las pacientes con enfermedad HER2-positiva, puede añadirse trastuzumab a un taxano tras finalizar cuatro tandas de AC. Las opciones comprenden:

- Paclitaxel en dosis de 80 mg/m^2 a la semana durante 12 semanas administrado simultáneamente con:
- Trastuzumab en dosis de 4 mg/m^2 como dosis inicial de carga seguida de 2 mg/m^2 a la semana, que se mantienen durante 52 semanas *o*
- Durante el componente de paclitaxel del tratamiento con dosis densas con la misma pauta de trastuzumab anterior *o*
- Docetaxel tal como se administra tradicionalmente (100 mg/m^2 cada 3 semanas durante cuatro tandas) con trastuzumab.

Otra posibilidad es iniciar el tratamiento complementario para las pacientes que tienen enfermedad HER2-positiva con docetaxel 100 mg/m^2 junto con carboplatino (área bajo la curva = 6) una vez cada 3 semanas durante seis tandas con trastuzumab.

En todos los casos, el trastuzumab se administra por lo general con la quimioterapia y después de la quimioterapia durante 1 año completo, aunque la duración óptima del tratamiento con trastuzumab está evaluándose actualmente en ensayos clínicos.

g. Consejos prácticos

(1) Limitar a seis el número de tandas administradas de doxorubicina en cualquier pauta de politerapia (300-360 mg/m^2 o incluso menos) con el fin de reducir el aumento de cardiotoxicidad de la politerapia.

(2) Evitar la administración simultánea de trastuzumab en asociación con antraciclinas.

(3) Vigilar por si aparece neuropatía periférica con los taxanos, especialmente en las pacientes diabéticas y en las de edad avanzada.

3. Tratamiento antineoplásico de la enfermedad avanzada (metastásica). Los fármacos antineoplásicos más utilizados son la doxorubicina, la ciclofosfamida, el metotrexato, el fluorouracilo, el paclitaxel, el docetaxel, el paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel), la gemcitabina, la capecitabina, la vinorelbina y la ixabepilona. Cada uno de estos fármacos tiene una tasa de respuesta del 15% al 40% cuando se utilizan en monoterapia (según los tratamientos anteriores y la población de pacientes). Salvo raras excepciones, los datos no han avalado una ventaja de supervivencia en la enfermedad metastásica con la quimioterapia combinada y generalmente la toxicidad es mayor, de modo que en la mayoría de las pacientes es mejor administrar tratamiento paliativo con monoterapia secuencial.

La quimioterapia antineoplásica se utiliza como tratamiento de elección para la enfermedad avanzada en las pacientes con enfermedad sin

receptores hormonales. Su utilización en lugar del tratamiento hormonal en las pacientes con enfermedad con receptores hormonales cuando hay afectación multiorgánica es polémica, ya que algunos clínicos creen que ofrece respuestas más rápidas mientras que el tratamiento hormonal puede ofrecer una estabilización más prolongada de la enfermedad.

La quimioterapia antineoplásica produce beneficio clínico (respuesta y estabilización de la enfermedad) en el 60% al 80% de las pacientes independientemente del estado de sus receptores de estrógenos. Las respuestas al tratamiento a veces son duraderas, pero la me-diana de duración del tratamiento en la mayoría de los estudios es inferior a 1 año. Está claro que es deseable una mejora de la supervivencia, pero el impacto de muchas pautas sobre la supervivencia es moderado. No obstante, en las pacientes con cáncer de mama metastásica HER2-positivo, el trastuzumab ha mejorado la supervivencia y ha demostrado que la ciencia aplicada puede llevar a avances terapéuticos una vez que se ha identificado la diana biológica apropiada. Esto está apoyado por la observación de que los beneficios del trastuzumab están limitados a las pacientes que dan positivo para HER2 3+ mediante inmunohistoquímica o las que tienen un resultado FISH positivo. La quimioterapia de segunda línea depende de los tratamientos específicos anteriores que ha recibido cada paciente. Si la paciente sufre una recidiva durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento para las micrometástasis (tratamiento complementario), no es probable que estos fármacos utilizados en asociación ayuden a conseguir una segunda remisión. Además, a la hora de seleccionar las estrategias de tratamiento apropiadas, hay que examinar los patrones de efectos secundarios de las múltiples opciones de tratamiento junto con las consideraciones relacionadas con la paciente, como los síntomas y los efectos secundarios residuales derivados de tratamientos anteriores.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa selectivamente sobre el factor endotelial vascular. Su uso en asociación con distintos antineoplásicos se relaciona con unas mayores tasas de respuesta y con un tiempo más prolongado hasta la progresión, pero no ha tenido repercusiones en la supervivencia global. Actual-mente se están evaluando más fármacos antiangiógenos en ensayos clínicos y el bevacizumab está estudiándose en el tratamiento posquirúrgico. Otros tratamientos novedosos comprenden los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, uno de los cuales se ha asociado a una ventaja de supervivencia asociado con la politerapia tradicional en el cáncer de mama triple negativo en un estudio aleatorizado de fase II. Los fármacos y las pautas eficaces además de los utilizados en el tratamiento complementario comprenden: (Nota: esta lista no pretende ser exhaustiva. Las pautas incluidas se utilizan de manera habitual en la práctica clínica.)

- Paclitaxel en dosis de 150 mg/m^2 a 175 mg/m^2 i.v. durante 3 h cada 3 semanas *u* 80 mg/m^2 durante 1 h semanalmente.

- Docetaxel en dosis de 60 mg/m^2 a 100 mg/m^2 i.v. durante 1 h cada 3 semanas (hay que administrar premedicación con corticoesteroides v.o. como la dexametasona, 8 mg dos veces al día durante 5 días 1 día antes del inicio del docetaxel para reducir la gravedad de la retención de líquidos y las reacciones de hipersensibilidad).
- Vinorelbina en dosis de 20 mg/m^2 a 30 mg/m^2 i.v. durante 6 a 10 min semanalmente.
- Capecitabina en dosis de 1 250 mg/m^2 v.o. dos veces al día los días 1 a 14, seguida de 1 semana de descanso. Repetir la tanda cada 3 semanas.
- Gemcitabina/paclitaxel.
  - Gemcitabina en dosis de 1 250 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 seguida de 1 semana de descanso *además de*
  - Paclitaxel en dosis de 175 mg/m^2 i.v. el día 1. Repetir cada 3 semanas.
- Nab-paclitaxel en dosis de 260 mg/m^2 i.v. durante 30 min cada 3 semanas o 100 mg/m^2 a 130 mg/m^2 durante 30 min semanalmente.
- Trastuzumab y paclitaxel semanal (para la enfermedad HER2-positiva).
  - Trastuzumab a razón de 4 mg/m^2 i.v. como dosis de carga inicial, seguida de 2 mg/m^2 semanalmente *con*
  - Paclitaxel en dosis de 200 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas o nab-paclitaxel como se ha indicado antes.
- Puede administrarse bevacizumab con la quimioterapia de primera o segunda línea habitualmente en una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg a semanas alternas. No está claro que sólo haya una «pareja» quimioterápica apropiada para el bevacizumab.
- Puede administrarse lapatinib en una dosis de 1 250 mg v.o. una vez al día los días 1 a 21 de forma continuada en asociación con capecitabina a razón de 2 000 (mg/m^2)/día los días 1 a 14 en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-positivo resistente al tratamiento en aquellos para los que han sido ineficaces los tratamientos anteriores como las antraciclinas, los taxanos o el trastuzumab. El lapatinib también puede administrarse en asociación con el letrozol (2,5 mg/día) en el cáncer de mama posmenopáusico HER2-positivo con receptores hormonales en una dosis de 1 500 mg.

4. Las **modificaciones de la dosis** son específicas de cada pauta. El lector debe repasar las referencias de las fuentes originales para cualquier pauta que administre.

B. Tratamiento hormonal

Este tratamiento es eficaz porque las neoplasias malignas de mama son hormonodependientes. En las mujeres premenopáusicas, si el crecimiento del cáncer de mama está estimulado por la producción de estrógenos en el ovario, el tratamiento con antiestrógenos, la eliminación de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía o la inhibición de la producción de estrógenos mediante un agonista de la luliberina (LHRH) pueden tener como resultado la regresión del

cáncer. La presencia de diferentes clases de receptores de estrógenos, diferentes ligandos, muchas proteínas que interactúan con los receptores, una gran cantidad de factores activadores de la transcripción y varios elementos de respuesta complica los efectos previstos de los SERM. En algunos tejidos, esta clase de «antiestrógenos» tiene efectos estrogénicos (es decir, en el hueso).

1. **Tratamiento de la enfermedad incipiente (tratamiento complementario).** Los fármacos antihormonales más utilizados son el tamoxifeno (un SERM), el anastrozol, el letrozol y el exemestano (inhibidores de la aromatasa). El toremifeno es una alternativa al tamoxifeno, pero el raloxifeno se utiliza para tratar la osteopenia y como tratamiento quimioprofiláctico no complementario. Los IA (anastrozol, letrozol y exemestano) bloquean la producción de estrógenos en la célula mediante la inhibición reversible o irreversible de la enzima aromatasa, responsable de la conversión de las hormonas masculinas y otros precursores en estrógenos. No se ha demostrado que la inhibición de la aromatasa sea eficaz en las pacientes premenopáusicas y, por tanto, el tamoxifeno es el tratamiento hormonal de elección. En las mujeres posmenopáusicas, los IA ofrecen un beneficio añadido respecto al que se observó con 5 años de tamoxifeno, incluida una ventaja de supervivencia en las pacientes con tumores con afectación ganglionar y con receptores hormonales. Tanto el ensayo ATAC como el BIG 1-98 han mostrado una ventaja del uso en primera línea de un IA (anastrozol y letrozol, respectivamente) frente al tratamiento con tamoxifeno. Los resultados del estudio IES pusieron de manifiesto una SSE superior con el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tamoxifeno frente a 5 años de tamoxifeno solo. En esta población se observan menos efectos secundarios con el uso de los IA en comparación con el tamoxifeno. Después de unos 5 años de tamoxifeno, el letrozol fue eficaz y un ensayo clínico en curso está evaluando un tercer período de 5 años de tratamiento (es decir, 10 años frente a 5 años de letrozol tras 5 años de tamoxifeno). Todavía más importante, los IA implican una menor incidencia de tromboembolia venosa y carcinoma endometrial en comparación con el tamoxifeno, pero están asociados a una mayor incidencia de osteoporosis y dolencias osteomusculares.

   En las mujeres premenopáusicas con enfermedad con receptores hormonales se recomienda el uso del tamoxifeno a razón de 20 mg/día. El tratamiento debe mantenerse durante 5 años. Una duración mayor no mejora la supervivencia. En las pacientes con receptores hormonales, los beneficios de este tratamiento se suman a los de la quimioterapia, si se utiliza, y no está claro si la inhibición ovárica aumenta los beneficios de la quimioterapia y el tamoxifeno. El tamoxifeno tiene un riesgo relativamente bajo en el tratamiento posquirúrgico y nuestras recomendaciones actuales generalmente comprenden el tamoxifeno en los casos en que está indicado además de la quimioterapia.

   El tamoxifeno y los IA (para las mujeres posmenopáusicas) mejoran la SSE y la supervivencia global en la mayoría de las pacientes que presentan

tumores con receptores de estrógenos. Aunque la reducción proporcional (en torno al 25%) de la mortalidad es parecida para las pacientes de alto y bajo riesgo (p. ej., con y sin afectación ganglionar), el beneficio absoluto es mayor para las que tienen un riesgo mayor de recidiva y muerte. La mejora de la SSE es superior con todos los IA y se observa una reducción asociada más importante en el cáncer de mama contralateral con estos fármacos en comparación con el tamoxifeno.

El tamoxifeno se metaboliza por la enzima CYP2D6 y esta actividad puede inhibirse con ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y por variaciones hereditarias en los polimorfismos de nucleótido simple (SNP). No obstante, no existen indicios prospectivos de que los análisis de SNP puedan orientar todavía a la paciente para seleccionar mejor el tratamiento hormonal y obtener unos mejores resultados.

2. **Tratamiento de la enfermedad avanzada (metastásica).** El tratamiento hormonal está indicado en las mujeres que han dado positivo en un análisis de receptores de estrógenos o de progesterona en el tejido tumoral. Generalmente, esta estrategia no se recomienda para las mujeres que se ha demostrado antes que no responden a la manipulación hormonal. Tampoco es un tratamiento apropiado para las mujeres con episodios de dolor visceral. Para las pacientes premenopáusicas, la ovariectomía todavía puede ser el tratamiento de elección. Los análogos de la LHRH goserelina y leuprolida pueden conseguir el equivalente de una ovariectomía farmacológica. Luego, este tratamiento puede asociarse a un IA o al tamoxifeno en estas pacientes. Para las mujeres posmenopáusicas, hay que utilizar un IA como tratamiento hormonal inicial. Las respuestas al tratamiento hormonal suelen durar más que las respuestas a la quimioterapia antineoplásica y con frecuencia tienen una duración de 12 a 24 meses. El tratamiento hormonal de segunda línea (p. ej., con fulvestrant, un antagonista selectivo de los receptores de estrógenos) es una opción razonable si el ritmo de progresión de la enfermedad permite su uso. El tratamiento hormonal secuencial puede ser más apropiado para las pacientes con cáncer de mama de escasa malignidad con receptores hormonales, como las que sufren enfermedad predominantemente ósea.

   Las dosis de los fármacos que se utilizan habitualmente son:

   - Tamoxifeno en dosis de 20 mg/día v.o.
   - Anastrozol en dosis de 1 mg/día v.o.
   - Letrozol en dosis de 2,5 mg/día v.o.
   - Exemestano en dosis de 25 mg/día v.o.
   - Fulvestrant en dosis de 250 mg a 500 mg i.m. (en la nalga) mensualmente después de una dosis de carga de 500 mg los días 1 y 15.
   - Acetato de megestrol en dosis de 50 mg v.o. 4 veces al día.

C. Complicaciones del tratamiento

Los tratamientos para el cáncer de mama se han asociado a distintos efectos secundarios, que varían mucho entre fármacos y personas. Los efectos secundarios inmediatos son principalmente hematológicos y digestivos. Los efectos

secundarios a medio plazo comprenden alopecia, cistitis hemorrágica, hipertensión arterial, edema y alteraciones neurológicas. Los efectos secundarios crónicos o a largo plazo pueden ser cardíacos, neoplásicos o neurológicos. Las mujeres premenopáusicas tienen que saber que la quimioterapia tiene como consecuencia irregularidades menstruales, menopausia precoz y esterilidad, y hay que derivarlas para someterse a un estudio de la conservación de la fertilidad cuando así lo deseen. Las modificaciones de las dosis para una pauta específica tienen que basarse en las fuentes originales. Instamos a los lectores a repasar los informes originales de cualquier pauta que prescriban. Además, debido a las diferencias individuales, pueden aparecer efectos secundarios peores que los previstos y el médico responsable siempre debe estar atento a las circunstancias especiales que imponen una reducción adicional de las dosis farmacológicas. Hay que consultar los datos sobre fármacos que figuran en el capítulo 33 para obtener información sobre los efectos secundarios, las precauciones y las medidas de prevención de los efectos secundarios para cada fármaco.

Como todas las intervenciones terapéuticas, el tratamiento posquirúrgico con tamoxifeno también tiene consecuencias. Éstas comprenden el aumento de dos a cuatro veces del cáncer endometrial, el aumento de las cataratas y el aumento de la enfermedad tromboembólica. Los sofocos son frecuentes, pero pueden mejorar con venlafaxina administrada en dosis de 25 mg/día a 50 mg/día. Aunque los sofocos también disminuyen con el uso de un gestágeno, como el megestrol en dosis de 20 mg dos veces al día, se desconoce cuál es el efecto del gestágeno sobre el riesgo de recidiva. Los efectos adversos sobre la mucosa vaginal pueden mejorarse mediante el uso del anillo vaginal de estradiol o de un comprimido de estradiol administrado por vía intravaginal, con un efecto estrogénico sistémico mínimo. Aunque las fracturas relacionadas con la osteoporosis disminuyen con el tamoxifeno, no parece que se reduzcan las complicaciones cardiovasculares. Por otro lado, los IA pueden empeorar la osteoporosis pese a la ausencia de un aumento de la incidencia de fracturas en numerosos ensayos clínicos. Hay que tener mucho cuidado y posiblemente utilizar anticoagulación en el tratamiento de las mujeres con factor V de Leiden que inician el tratamiento con tamoxifeno en el contexto preventivo o complementario.

Los bisfosfonatos se administran habitualmente por vía intravenosa a todas las pacientes con metástasis óseas debido a su papel en la reducción de las complicaciones óseas. En fechas recientes los estudios aleatorizados en el tratamiento complementario han mostrado una reducción del riesgo de metástasis óseas y de otro tipo, pero no han revelado ningún impacto sobre la supervivencia. Puede que estos fármacos entren a formar parte del tratamiento complementario habitual si otros ensayos clínicos son positivos.

Las opciones de bisfosfonatos intravenosos comprenden el ácido zoledrónico en dosis de 4 mg durante 15 min *o* el pamidronato a razón de 60 mg a 90 mg durante 1-2 h.

Agradecimientos

Los autores están en deuda con la doctora Iman Mohamed, que colaboró en ediciones anteriores de este capítulo. Varios apartados de esta revisión del manual presentan su trabajo.

Lecturas recomendadas

Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3950–3957.

Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med.* 2009;360(1):63–70.

Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670.

Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2009;360(6):573–587.

Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431–1439.

Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):235–244.

de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(7):653–663.

De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):44–53.

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509–518.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687–1717.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Coates AS, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008;371(9606):29–40.

Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin*

Oncol. 2004;28(4):400–418.
Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733–2743.
Gianni L, Norton L, Wolmark N, et al. Role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4798–4808.
Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679–691.
Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611–3619.
Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):976–983.
Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(6): 1378–1391.
Hudis CA. Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39–51.
Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177– 1183.
Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):2917–2931.
Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703–7720.
Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686–3696.
Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666–2676.
Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol.* 2010;21(4):717–722.
Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(20):2055–2065.
Nabholtz J, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil,

doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:abstr# 141.

Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817–2826.

Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(23):3726– 3734.

Partridge AH, Winer EP. On mammography — more agreement than disagreement. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2499–2501.

Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):659–672.

Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1539–1569.

Robson M, Offit K. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(2):154–162.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684.

Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1642–1649.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–792.

Sledge GW, Neuberg D, Bernado P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003;21(4):588–592.

Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(19):10869–10874.

Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1663–1671.

Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5210–5217.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–1232.

Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3235–3258.

Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23): 2727–2741.

von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(8):542–551.

Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513–520.

Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):619–629.

10 Cáncer ginecológico

Thomas McNally, Richard T. Penson, Chau Tran y Michael J. Birrer

I. CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En 2009, la American Cancer Society (ACS) comunicó aproximadamente 11 270 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en Estados Unidos, con 4 070 muertes atribuibles a la enfermedad. El cáncer de cuello uterino, que había sido históricamente una enfermedad frecuente, se ha convertido en una enfermedad relativamente infrecuente en el mundo desarrollado gracias a las pruebas de detección sistemáticas mediante citología vaginal, que ha permitido la detección precoz y, por tanto, ha reducido drásticamente la mortalidad. No obstante, en los países en vías de desarrollo, en donde no siempre existe acceso a pruebas de detección eficaces y habituales, la incidencia de la enfermedad es mucho más alta. Hasta 300 000 mujeres mueren cada año en todo el mundo como consecuencia del cáncer de cuello uterino.

La gran mayoría de los tumores de cuello uterino están causados por la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El desarrollo de una vacuna eficaz contra el VPH ha hecho que la enfermedad sea todavía más evitable y la mortalidad asociada al cáncer de cuello uterino en los países desarrollados debería disminuir aún más en las próximas décadas. Aun así, las tasas globales seguirán siendo elevadas hasta que la vacuna y la citología vaginal estén disponibles de manera inmediata y sistemática tanto en los países pobres como en los desarrollados.

A. Histología

El cáncer de cuello uterino se clasifica como carcinoma escamoso (queratinizante, no queratinizante, verrugoso: 80-85%; endometrial y adenocarcinoma: 15%, y adenoescamoso: 3-5%).

B. Detección

La enfermedad en estadios iniciales es asintomática y las lesiones preinvasivas se detectan sólo después de una citología vaginal de detección anómala de la unión exocérvix/endocérvix (zona de transformación). La mortalidad por cáncer de cuello uterino ha disminuido en más de un 70% en Estados Unidos desde la introducción de la citología vaginal en 1941.

En ausencia de una infección por VPH demostrable, el cáncer de cuello uterino es extremadamente inusual y parece que la prueba del VPH es más sensible y mejor que la detección sistemática con citología vaginal. Se ha comunicado que la detección citológica tradicional tiene una sensibilidad del 60% (30-87%) para la displasia. Las técnicas más recientes que utilizan un medio de etanol son tan eficaces como los métodos tradicionales, más fáciles de interpretar y permiten realizar pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual y el VPH.

La citología vaginal es simple, segura, barata y está bien validada. La detección sistemática debe iniciarse dentro de los 3 años siguientes al inicio de las relaciones sexuales, o a partir de los 21 años, y repetirse cada 1 a 3 años. Alrededor de 3,5 millones de mujeres tienen una citología vaginal anómala cada año en Estados Unidos. El American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la ACS recomiendan que si una paciente ha recibido dietilestilbestrol o está inmunodeprimida (p. ej., debido a una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), la detección debe ser indefinida). Las mujeres mayores de 30 años que no están infectadas por el VPH y con una citología vaginal normal pueden reducir la frecuencia de las pruebas de detección a cada 3 años y parar a los 70 años cuando el riesgo de presentar displasia importante es de aproximadamente 1 por cada 1 000.

La antigua terminología (displasia leve, moderada, grave) se ha reempla zado por el término neoplasia intraepitelial cervicouterina I-III, basán-dose en la sustitución de cada tercio del epitelio. Luego, esto se remplazó por la terminología actual de «células escamosas anómalas de significado inde

terminado» (ASCUS), que representa los dos terceras partes de las citologías vaginales anómalas, y lesiones intraepiteliales escamosas (SIL), que pueden subclasificarse como SIL de escasa malignidad o SIL de gran malignidad.

Una citología vaginal clasificada como ASCUS debe llevar a una prueba del VPH. Si da positivo, hay que derivar a la paciente para someterse a una colposcopia. Las mujeres mayores de 40 años con células endometriales normales en la citología vaginal tienen que ser sometidas a una biopsia de endometrio. Existe una clara correlación entre el diagnóstico citológico y el diagnóstico histológico en la colposcopia en aproximadamente la mitad de las pacientes.

C. Enfermedad clínica y estadificación

1. **Presentación clínica.** Los síntomas más habituales del cáncer invasivo de cuello uterino son la hemorragia vaginal anómala, ya sea poscoital o durante la menstruación, y la leucorrea. Los tumores grandes también pueden afectar a la micción y la defecación y pueden ir acompañados de dolor pélvico. Una vez que la enfermedad ha dado lugar a metástasis en los ganglios linfáticos regionales, también son frecuentes los síntomas de tumefacción unilateral en la pierna, dolor de espalda, dolor neuropático e insuficiencia renal obstructiva. Cabe señalar que muchas mujeres con cáncer de cuello uterino no presentan ningún síntoma, sino que la enfermedad se detecta durante una exploración ginecológica o una prueba ordinaria. El signo clínico más frecuente del cáncer de cuello uterino es una lesión anómala en el cuello del útero, que suele detectar el médico durante una exploración ginecológica.

Con frecuencia, la lesión exofítica se manifiesta como necrótica y friable. Hay que evaluar la afectación de los tejidos circundantes, entre ellos el parametrio, las paredes laterales y los ligamentos rectouterinos, además de los ganglios linfáticos femorales e inguinales superficiales y la región supraclavicular. La infiltración de los tejidos adyacentes es el motivo más habitual para plantearse el uso de la quimioterapia frente a la cirugía.

2. **Diagnóstico.** Una vez evaluada la lesión cervicouterina anómala, se hará una biopsia de tejido para confirmar o des cartar una neoplasia maligna. El médico debe asegurarse de que la biopsia es lo suficientemente profunda como para incluir tejido no necrótico, garantizando así la obtención de una muestra adecuada para el diagnóstico.
3. **Factores pronósticos.** El estadio, el grado y el tipo histológico, la profundidad de la invasión del estroma, la afectación del parametrio y la invasión del espacio linfovascular influyen en el pronóstico. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos reduce considerable-mente la tasa de supervivencia de las pacientes.
4. **Estadificación** (tabla 10-1). El cáncer de cuello uterino se estadifica clínicamente y el proceso de estadificación comprende la palpación, la colposcopia, la cistoscopia, el legrado endocervical, la proctoscopia, la histeroscopia, la urografía intravenosa y la radiografía. Muchos centros también emplean la resonancia magnética (RM) para definir la extensión local de la enfermedad y la tomografía por emisión de positrones (TEP)/tomografía computarizada (TC) para determinar si hay diseminación metastásica. Después de la cirugía, la estadificación patológica no modifica la estadificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

TABLA 10-1 Sistema de estadificación del carcinoma de cuello uterino (FIGO, 2009)

Estadios de la FIGO	
I	Carcinoma de cuello uterino limitado al útero (no hay que tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino)
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo mediante microscopia. Todas las lesiones visibles macroscópicamente (incluso con invasión superficial) se consideran en estadio IB
IA1	Invasión del estroma ≤ 3 de profundidad con una extensión ≤ 7 mm
IA2	Invasión del estroma > 3 mm, pero ≤ 5 mm de profundidad con una extensión ≤ 7 mm
IB	Lesión clínicamente visible limitada al cuello uterino o tumores preclínicos en estadio superior a IA
IB1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión
IB2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor dimensión
II	El tumor se extiende fuera del útero, pero no a la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina
IIA	Sin invasión del parametrio
IIA1	Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión
IIA2	Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor dimensión
IIB	Sin invasión evidente del parametrio
III	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o afecta al tercio inferior de la vagina y/o provoca hidronefrosis o ausencia de función en un riñón
IIIA	El tumor afecta al tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o provoca hidronefrosis o ausencia de función en un riñón
IV	El carcinoma se ha extendido fuera de la pelvis menor o ha afectado (demostrado mediante biopsia) a la mucosa vesical o rectal. Un edema bulloso, como tal, no permite que un caso se considere en estadio IV
IVA	Diseminación del tumor a los órganos adyacentes
IVB	Diseminación a los órganos a distancia

D. Tratamiento

Durante el último siglo, el tratamiento del cáncer de cuello uterino ha cambiado considerablemente: *1)* más casos de enfermedad precancerosa se tratan mediante colposcopia; *2)* se prefiere la cirugía frente a la radio-terapia primaria y *3)* en los últimos 10 años han aparecido nuevos indicios de que la quimiorradioterapia es considerablemente superior a la radioterapia como tratamiento primario o adyuvante.

1. **Displasia y carcinoma localizado.** Las opciones de tratamiento comprenden la conización (con asa de diatermia o bisturí frío), la extirpación electroquirúrgica con asa o la histerectomía. No es necesaria una linfadenectomía si se pone de manifiesto una enfermedad en estadio IA-1, ya que el riesgo de metástasis es muy pequeño (1%). Si los márgenes están afectados, es necesario practicar una histerectomía o administrar quimiorradioterapia. Si los márgenes no están afectados, lo adecuado es un

seguimiento minucioso.

2. **Enfermedad en estadios iniciales**. La enfermedad en estadios iniciales puede tratarse con quimiorradioterapia o cirugía, que tienen unas tasas de supervivencia parecidas pero una morbilidad diferente. Puede que la cirugía conserve mejor la función sexual, aunque esto no se ha confirmado en estudios bien controlados. También hay que contemplar la cirugía en las mujeres premenopáusicas en que puede conservarse la función ovárica, en las pacientes con un tumor pélvico no diagnosticado, en las pacientes con un mayor riesgo de toxicidad intestinal por radioterapia (RT; adherencias debidas a enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis, enfermedad inflamatoria intestinal o en mujeres muy delgadas) o cuando el cumplimiento de la pauta de RT puede ser difícil (p. ej., en el caso de las pacientes socialmente desfavorecidas).

   El único ensayo aleatorizado controlado (EAC) que ha comparado la RT con la cirugía para el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio IB observó una supervivencia equivalente (83%) y unas tasas de recidiva parecidas (cirugía 25%; RT 26%). No obstante, la cirugía se asoció a un mayor número de efectos adversos graves (28% frente a 12%) y el 64% de las pacientes quirúrgicas necesitó radioterapia postoperatoria, que es probable que esté asociada a una mayor morbilidad. Un objetivo importante consiste en identificar a las pacientes que es probable que necesiten RT y luego evitar la cirugía; ahora la mayoría de los clínicos utilizan la TEP/TC para realizar la prueba de detección de la enfermedad metastásica y la RM para determinar la extensión de la enfermedad local. Esto permite identificar y seleccionar a las pacientes con enfermedad más avanzada y tratarlas con quimioterapia primaria.

   Habitualmente, la cirugía clásica no se contempla en las pacientes con obesidad patológica debido a su elevado riesgo quirúrgico, aunque la cirugía robótica puede resultar más segura. Parece que la edad no es una contraindicación importante para la histerectomía radical. Hay que adaptar el tratamiento de manera apropiada en situaciones poco frecuentes, como el embarazo o la infección por el VIH.

   La linfadenectomía es un componente habitual del tratamiento quirúrgico de cualquier enfermedad en estadios iniciales tratada con histerectomía radical. La biopsia del ganglio centinela todavía está en fase de investigación. El análisis retrospectivo de la extirpación quirúrgica incompleta de los ganglios linfáticos palpables antes de la RT sugiere una ventaja de supervivencia en la época anterior a la quimiorradioterapia, pero ahora es más polémica y ha quedado obsoleta con las pruebas de imagen (RM y PET/TC) y la quimioterapia modernos.

   La quimioterapia posquirúrgica es necesaria en las mujeres que presentan factores de alto riesgo tras la histerectomía radical (ganglios linfáticos, márgenes o parametrio afectados). Un EAC del Southwest Oncology Group realizado en 243 mujeres reveló que la quimiorradioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) era

considerablemente superior a la RT sola (supervivencia global [SG] a los 4 años del 81% con quimiorradioterapia frente a 71% con RT), aunque tuvo más efectos secundarios.

Si se desea conservar la fertilidad, la cervicectomía uterina radical (extirpación únicamente del cuello del útero) con linfadenectomía para los tumores pequeños (menores de 2 cm) parece estar asociada a una mayor fertilidad (hasta el 50% de las pacientes se quedan embarazadas después de una cervicectomía uterina radical) junto con un riesgo aceptable de recidiva en pacientes muy seleccionadas. El tamaño del tumor es el criterio más importante a la hora de considerar la cirugía conservadora de la fertilidad, pero cada vez se tienen más en cuenta otros criterios, entre ellos el grado, la afectación del conducto, la invasión del espacio linfovascular y la RM.

3. **Enfermedad localmente avanzada (estadio IIIB-IVA).** En 1999, el National Cancer Institute (NCI) emitió una alerta clínica sobre la gran ventaja de supervivencia de la administración de quimioterapia simultánea con RT observada en cinco ensayos clínicos financiados por el NCI. Una revisión sistemática de 18 ensayos clínicos aleatorizados reveló un beneficio absoluto del 16% (intervalo de confianza del 95% = 13 a 19) en la super-vivencia sin progresión (SSP) y del 12% (8%-16%) en la SG, pero con el doble de toxicidad digestiva. Se prevé que la toxicidad tardía sea menor con la quimioterapia simultánea debido a la menor dosis total de RT.

   El cisplatino semanal a razón de 40 mg/m^2 durante la RT se ha convertido en una estrategia muy utilizada debido a un patrón de efectos secundarios más favorable en comparación con la asociación de cisplatino y 5-FU. No se ha realizado ninguna comparación directa entre el cisplatino y la asociación de cisplatino y 5-FU, aunque muchos extrapolan su equivalencia a partir del estudio Gynecologic Oncology Group (GOG)-120, que comparó la RT con cisplatino frente a la asociación de cisplatino, 5-FU e hidroxiurea frente a hidroxiurea sola en 526 pacientes con cáncer en estadios IIB, III y IVA. En los dos grupos que recibieron radioterapia y cisplatino, la tasa de supervivencia a los 3 años fue del 65% en comparación con el 47% para las mujeres que recibieron radioterapia e hidroxiurea.

   La asociación del cisplatino a otro fármaco mejora la respuesta a expensas de una toxicidad considerablemente mayor, pero muchos clínicos suponen que dos fármacos son mejores que uno. Un EAC provocador presentado en el congreso de 2009 de la American Society of Clinical Oncology sugirió una mejora del 32% en la SG para el cisplatino en dosis de 40 mg/m^2 y la gemcitabina a razón de 124 mg/m^2 (ambos administrados semanalmente durante 6 semanas) frente al cisplatino solo en dosis de 40 mg/m^2 semanalmente durante 6 semanas como quimioterapia (p = 0,0220). Habitualmente, la mitad de las muestras quirúrgicas de tumores voluminosos contienen carcinoma residual después de la quimiorradioterapia y suele recomendarse una histerectomía extrafascial adyuvante.

4. **Adenocarcinoma.** El adenocarcinoma está asociado a un peor pronóstico y no existen datos claros de que una estrategia más radical se traduzca en un mejor resultado. El tratamiento suele ser el mismo que para el carcinoma escamoso.
5. **Quimioterapia prequirúrgica y posquirúrgica.** La quimioterapia primaria (prequirúrgica) con poliquimioterapia basada en el platino (cisplatino, vincristina, bleomicina) puede obtener una tasa de respuesta muy alta (90% en la enfermedad en estadio IB2) con radioterapia posquirúrgica de consolidación. No obstante, los resultados iniciales positivos no pudieron confirmarse y esta estrategia se ha abandonado.
6. **Quimioterapia paliativa.** Para los tumores recidivantes, el objetivo final del tratamiento es el alivio de los síntomas, y los fármacos más activos son el cisplatino, la ifosfamida, el paclitaxel, la vinorelbina y el topotecán, con unas tasas de respuesta del 15% al 23%. Las tasas de respuesta de los tumores situados dentro de un campo de radiación suelen reducirse a la mitad; en la época de la quimiorradioterapia, la quimioterapia paliativa es menos eficaz. La politerapia basada en el platino con ifosfamida, paclitaxel o topotecán se asocia a unas tasas de respuesta mayores para los tres fármacos, pero el cisplatino en dosis de 50 mg/m^2 el día 1 con topotecán a razón de 0,75 mg/m^2 los días 1 a 3 es la única pauta de politerapia asociada a una ventaja de SG (9,4 meses frente a 6,5 meses). Pese a ello, el tratamiento de referencia es el cisplatino en dosis de 50 mg/m^2 el día 2 y el paclitaxel en dosis de 135 mg/m^2 el día 1 en infusión de 3 h o 24 h debido a su mejor patrón de efectos secundarios. La monoterapia, la politerapia no basada en el platino o la asociación de paclitaxel y carboplatino son opciones razonables. Un estudio más reciente (GOG-240) compara el cisplatino y el paclitaxel con el topotecán y el paclitaxel, con y sin bevacizumab, porque con el cisplatino como fármaco de referencia en la quimioterapia, las tasas de respuesta a la politerapia con platino han disminuido.
7. **Biofármacos novedosos.** Se necesita urgentemente un tratamiento más eficaz para el cáncer recidivante de cuello uterino. Actualmente, los fármacos que actúan selectivamente sobre los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, el factor de crecimiento epidérmico y HER2/neu están evaluándose en ensayos clínicos y parecen prometedores.
8. **Cuidados paliativos.** El tratamiento complementario, que aborda cues-tiones físicas, psicológicas, sociales y espirituales, es un componente esencial del cuidado integral de las pacientes terminales. Los problemas médicos habituales comprenden el dolor, las náuseas y los vómitos, el linfedema, la obstrucción (genitourinaria e intestinal) y las fístulas, y exigen el cuidado de múltiples profesionales.

II. CÁNCER ENDOMETRIAL

El cáncer endometrial es la neoplasia ginecológica maligna más frecuente. La ACS calcula que en 2009 hubo 42 160 nuevos casos en Estados Unidos, con 7 780 muertes atribuibles a la enfermedad. El cáncer suele presentarse en un estadio temprano con hemorragia vaginal en las mujeres posmenopáusicas. Puesto que

normalmente cuando se presenta todavía está limitado al útero, con frecuencia se cura fácilmente sólo con cirugía. El tratamiento anterior con tamoxifeno es un factor de riesgo importante para la aparición de cáncer endometrial. Dado que el tamoxifeno se ha utilizado en la prevención y el tratamiento de todos los estadios del cáncer de mama, una población considerable de mujeres ha estado expuesta a este fármaco y, por tanto, presenta un mayor riesgo de padecer cáncer endometrial.

A. Histología

El cáncer endometrial comprende carcinomas endometriales (95%) y tumores mesenquimatosos (5%). Estos últimos consisten en sarcomas uterinos (leiomiosarcomas y sarcomas del estroma endometrial) y tumores mixtos epiteliales/estromales (carcinosarcomas y adenosarcomas). Los subtipos histológicos de los carcinomas endometriales consisten en endometrioide (75-80%), seroso (5-10%), de células claras (1-5%) y otros carcinomas raros (menos del 2%), como los tumores mucinosos, escamosos, de células transicionales y microcíticos. Los carcinomas endometriales también se clasifican como tipos I y II: el tipo I es un tumor endometrioide estimulado por los estrógenos que aparece en las mujeres obesas y el tipo II hace referencia a todos los demás subtipos histológicos más invasivos.

B. Detección

La detección del cáncer endometrial no es necesaria, ya que la enfermedad suele presentarse temprano con hemorragia vaginal posmenopáusica (VPM) y tiene un buen pronóstico con tratamiento eficaz (cirugía). Aunque se ha recomendado la detección mediante ecografía para determinar si hay engrosamiento de la franja endometrial en las pacientes que reciben tratamiento con tamoxifeno y tienen un mayor riesgo de cáncer endometrial, esta estrategia no tiene un beneficio claro en la supervivencia frente a la vigilancia clínica de la hemorragia VPM. Por tanto, el papel de la ecografía se limita probablemente a la vigilancia de las lesiones benignas preexistentes. En cambio, en las pacientes con un riesgo por encima de la media de padecer cáncer endometrial debido a los antecedentes familiares de cáncer colorrectal (síndrome de Lynch II), la histerectomía profiláctica y la ovariosalpingectomía bilateral (OSB) previenen la aparición de todos los tumores uterinos (100%).

C. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica.** Los síntomas más habituales de cáncer endometrial invasivo son la hemorragia vaginal y la leucorrea anómalas. Puesto que la hemorragia puede estar causada por trastornos distintos del cáncer, hay que prestar especial atención a las mujeres con hemorragia anómala que son posmenopáusicas o que tienen un riesgo elevado de padecer cáncer endometrial y son mayores de 40 años. La enfermedad intraperitoneal metastásica también puede provocar síntomas parecidos al cáncer de ovario, entre ellos distensión abdominal, presión pélvica y dolor pélvico. En la ecografía pélvica, el engrosamiento del endometrio es un signo de posible cáncer endometrial y debe someterse a seguimiento por un oncólogo ginecológico.
2. **Diagnóstico.** Para establecer el diagnóstico definitivo de cáncer endome-trial,

hay que realizar una biopsia de tejido, normalmente mediante una biopsia de endometrio (BE) o mediante dilatación y legrado (DyL) fraccionados. Hoy en día, la BE es el método preferido para evaluar la hemorragia uterina anómala. Cabe destacar que la BE ha resultado más eficaz en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres premenopáusicas y es mejor para confirmar la presencia que la ausencia de cáncer. En los casos en que no es posible realizar una BE ambulatoria, o si persiste la hemorragia anómala pese a una biopsia negativa, hay que practicar una DyL fraccionada. Las muestras de tejido obtenidas con cualquiera de ambos métodos diagnósticos permiten realizar un estudio anatomopatológico del endometrio, que puede ayudar a determinar la causa de los síntomas de la paciente aunque no sean consecuencia del cáncer.

3. **Factores pronósticos.** La tasa de supervivencia para el cáncer endome-trial a los 5 años es del 83% y los factores pronósticos relacionados con el tumor en el momento del diagnóstico comprenden el subtipo histológico, el estadio, el grado, la profundidad de la invasión del miometrio y la invasión del espacio linfovascular. El pronóstico de los carcinomas de tipo I es más favorable que el de los de tipo II debido a su menor malignidad y a su sensibilidad a la terapia hormonal.

   La presencia de ciertas anomalías moleculares también predispone a un mal pronóstico. Una de ellas es la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). En los adenocarcinomas endometrioides, la sobreexpresión del EGFR reduce la tasa de supervivencia a los 5 años del 89% al 69%; en los tipos seroso y de células claras, la presencia de sobreexpresión del EGFR reduce la tasa de supervivencia del 86% al 27%.

4. **Estadificación** (tabla 10-2). El cáncer endometrial se estadifica quirúrgicamente. Según la FIGO, la intervención quirúrgica consiste en una incisión abdominal y a continuación lavados del parametrio junto con exploración y palpación del epiplón, el hígado, las superficies de los anejos uterinos, el fondo de saco peritoneal y los ganglios linfáticos pélvicos y aórticos engrosados. La histerectomía abdominal total (HAT) con OSB y la linfadenectomía completa también son habituales en Estados Unidos. No obstante, hay que destacar que las ventajas de la linfadenectomía completa se discuten en dos estudios aleatorizados negativos y esta intervención no es habitual en Europa. El estudio anatomopatológico y el análisis de cortes congelados adicionales también ayudan a realizar una estadificación exacta.

TABLA 10–2 Sistema de estadificación del carcinoma epitelial de cuerpo uterino (FIGO, 2009)

Estadios de la FIGO	
I	Tumor limitado al cuerpo uterino
IA	Sin invasión o invasión de menos de la mitad del miometrio
IB	Invasión de la mitad o más de la mitad del miometrio
II	El tumor invade el estroma cervicouterino pero no se extiende fuera del útero (sólo la afectación de las glándulas endocervicales se considera en estadio I)
III	Diseminación local y/o regional del tumor
IIIA	El tumor afecta a la serosa del cuerpo uterino y/o los anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o del parametrio
IIIC	Metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos
IIIC-1	Ganglios linfáticos afectados
IIIC-2	Ganglios linfáticos paraórticos afectados con o sin ganglios linfáticos pélvicos afectados
IV	El tumor invade la mucosa vesical y/o la mucosa intestinal y/o metástasis a distancia
IVA	El tumor invade la mucosa vesical y/o la mucosa intestinal
IVB	Metástasis a distancia, entre ellas adenopatías intraabdominales y/o inguinales

D. Tratamiento

1. Cirugía. La mayoría de las veces, la cirugía es suficiente para curar el cáncer endometrial. Aunque el ACOG recomienda como mínimo una HAT/OSB y una linfadenectomía, el papel de la linfadenectomía cada vez es más polémico. La cirugía laparoscópica está asociada a unas estancias hospitalarias considerablemente más breves y a una mejor calidad de vida. El uso de la histerectomía laparoscópica robótica ha aumentado de manera espectacular, especialmente en la población obesa, y se traducido en una tasa considerablemente menor de complicaciones perioperatorias (4% frente a 21%, $p = 0{,}007$).

La extirpación quirúrgica incompleta de las metástasis ganglionares (más de 8 mm) puede tener repercusiones en el pronóstico, pero la linfadenectomía en las pacientes con enfermedad en estadios I y II no se ha asociado a una ventaja de supervivencia en un reciente EAC, y parece que la opinión general avala cada vez más estrategias quirúrgicas menos radicales en las mujeres con tumores endometrioides de grado 1 o 2 con invasión del miometrio inferior al 50%, diámetro tumoral menor de 2 cm y ausencia de otra enfermedad macroscópica evidente.

Se ha observado que la HAT/OSB profiláctica previene la aparición del 100% de los tumores de útero en las mujeres que se someten a cirugía profiláctica del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis.

2. Radioterapia. La radioterapia se administra como tratamiento complementario para reducir el riesgo de recidiva local (braquiterapia en la cúpula vaginal después de la cirugía). La radioterapia externa (RTE) está

indicada para la enfermedad con afectación ganglionar completamente resecada (estadio IIIC) y también se contempla para las pacientes de alto riesgo (alto grado o histología adversa, invasión profunda, edad avanzada) con enfermedad en estadios iniciales. No obstante, esto es cada vez más polémico porque no se ha demostrado que tenga un efecto beneficioso sobre la supervivencia. Para los tumores de alto riesgo y los tumores que afectan al segmento uterino inferior, se administra braquiterapia en la cúpula vaginal. Puede estar indicada una RT más extensa (campo ampliado) en pacientes con enfermedad residual de pequeño volumen escogidas minuciosamente, pero hay que sopesar el beneficio y el riesgo de complicaciones tardías.

Las pacientes con comorbilidades graves pueden tratarse con RT primaria con un buen beneficio clínico, y la RT es un tratamiento paliativo muy bueno para las metástasis sintomáticas (metástasis cerebrales u óseas, dolor pélvico o hemorragia).

3. **Terapia hormonal.** La terapia hormonal se recomienda sólo a las pacientes con un tumor recidivante o inoperable que expresa receptores de estrógenos (RE)/receptores de progesterona (RP). El tratamiento complementario con gestágenos no se recomienda debido al exceso de mortalidad cardiovascular. Se comunican sistemáticamente respuestas clínicas a los gestágenos (como el acetato de medroxiprogesterona, 80 mg dos veces al día) en una tercera parte de las pacientes (15-34%), una tasa parecida a la obtenida con otros fármacos, como el tamoxifeno, y probablemente inferior a la tasa de respuesta más elevada comunicada con el tamoxifeno alternado con un gestágeno. Los inhibidores de la aromatasa y los agonistas de la gonadoliberina son otras opciones razonables.
4. **Quimioterapia** (tabla 10-3). El papel del tratamiento sistémico en el cáncer endometrial está cambiando y es polémico. Se ha observado que la quimioterapia posquirúrgica aumenta las tasas de supervivencia a los 5 años (del 78% al 88%, cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,51, $p = 0,02$) en la enfermedad de alto riesgo en estadios iniciales y se recomienda con frecuencia para los tumores profundos de alto grado con afectación ganglionar. Aunque una asociación habitual consiste en paclitaxel, doxorubicina y cisplatino, la asociación de paclitaxel y carboplatino es la opción más utilizada debido a su mejor patrón de efectos secundarios. Estas asociaciones están comparándose en el estudio GOG-209.

TABLA 10-3 Pautas de quimioterapia para el cáncer endometrial

1. **Doxorubicina y cisplatino:**
   Doxorubicina, 60 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas
   Cisplatino, 50 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas
2. **Acetato de megestrol,** 80 mg dos veces al día
3. **Topotecán,** 1,2-1,5 mg/m^2 y día i.v. los días 1-5 cada 3 semanas
4. **TC:**
   Carboplatino, AUC 6 i.v. el día 1
   Paclitaxel, 175 mg/m^2 i.v. el día 1 cada 4 semanas
5. **TAP:**
   Doxorubicina, 45 mg/m^2 i.v. el día 1
   Cisplatino, 50 mg/m^2 i.v. el día 1
   Paclitaxel, 160 mg/m^2 i.v. el día 2

AUC, área bajo la curva; i.v., por vía intravenosa; TAP, paclitaxel, doxorubicina y cisplatino; TC, carboplatino y paclitaxel.

Con frecuencia, la enfermedad recidivante (especialmente, la enfermedad sin RE/RP) se trata con quimioterapia paliativa adicional como paclitaxel, doxorubicina liposómica, topotecán, gemcitabina en bajas dosis y cisplatino. No obstante, las tasas de respuesta son muy bajas y el beneficio no suele ser duradero.

5. **Carcinoma seroso papilar de útero.** Todos los carcinomas serosos papi-lares de útero, excepto los que se limitan a un pólipo, suelen tratarse con quimioterapia tras la cirugía inicial. Aunque es más frecuente que presenten sobreexpresión o amplificación de HER2/neu, no se ha demostrado que el trastuzumab sea eficaz en este tipo de tumor.
6. **Biofármacos novedosos.** El papel de los inhibidores de mTOR, AKT y de la cinasa PI3 parece prometedor para los tumores endometrioides, pero sigue en fase de investigación. Un informe sugiere que con una tasa de respuesta del 16%, merece la pena estudiar más detenidamente el bevacizumab.
7. **Tratamiento combinado.** El estudio GOG-122 (doxorubicina-cisplatino frente a irradiación abdominal total [IAT]) cambió el panorama del tratamiento del cáncer endometrial al demostrar que la quimioterapia mejoraba la supervivencia en comparación con la radioterapia sola en la enfermedad en estadios III y IV, con una supervivencia a los 5 años del 50% frente al 38% (CRI 0,68, $p < 0,01$). Estas pacientes necesitan un tratamiento combinado adaptado a sus necesidades; no obstante, la secuencia y el esquema del tratamiento no se han definido de manera óptima. La mayoría de las veces el tratamiento consiste en cirugía, seguida de quimioterapia y RT adaptada a las necesidades de la paciente. Se cree que la pauta de paclitaxel, doxorubicina y cisplatino (TAP) es más tóxica que la pauta más utilizada de paclitaxel y carboplatino.
8. **Seguimiento.** La vigilancia exige una exploración ginecológica cada 3 meses

durante los primeros 2 años para detectar una recidiva local potencialmente curable, y el tratamiento complementario debe abordar las cuestiones funcionales, psicológicas, sociales y espirituales.

III. SARCOMAS UTERINOS

A. Histología

Los sarcomas del estroma endometrial (SEE) y los sarcomas endometriales indiferenciados son tipos infrecuentes de sarcomas uterinos. Los SEE, cuyas células se parecen a las células del estroma endometrial, son de escasa malignidad. Otros sarcomas uterinos consisten en el tumor maligno mixto de Müller (TMMM) y los leiomiosarcomas.

B. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica y diagnóstico.** Los SEE son un subtipo histológico específico dentro del grupo más amplio de tumores mesenquimatosos del cuerpo uterino. El síntoma más habitual que sufren las mujeres con SEE es una hemorragia vaginal anómala. Los tumores SEE casi siempre son de escasa malignidad y en el examen macroscópico suelen mostrarse como una masa tumoral aislada. Pueden aparecer en otras localizaciones que no sean el útero, como el ovario, la trompa uterina, el cuello del útero, la vagina, la vulva, la pelvis, el abdomen, el retroperitoneo, la placenta, el nervio ciático o el ligamento redondo. Los SEE pueden confundirse con los nódulos del estroma endometrial; una característica distintiva son los márgenes infiltrantes con o sin invasión de los vasos sanguíneos, que se observan en los sarcomas, pero no en los nódulos. No es posible realizar un diagnóstico definitivo de SEE sólo a partir de las muestras obtenidas mediante legrado endometrial y es necesaria una histerectomía completa.

   Los sarcomas endometriales indiferenciados se caracterizan por una atipia citológica tan extensa que ya no puede reconocerse su origen en el estroma endometrial. Macroscópicamente, estos tumores parecen tumores mesenquimatosos indiferenciados e imitan el comportamiento de los sarcomas de gran malignidad.

2. **Factores pronósticos.** En los tres tipos de tumores, el estadio y el grado son importantes cuando se considera el pronóstico de una paciente. El SEE tiene un buen pronóstico, debido en parte a las características asociadas a su escasa malignidad, y la mayoría de estos tumores se cura con la cirugía. No obstante, el SEE de escasa malignidad se comporta de manera agresiva si están presentes las siguientes características: alta expresión de receptores androgénicos o baja expresión de receptores estrogénicos. La tasa de recidiva del SEE es del 62%. Con frecuencia, la recidiva implica metástasis pulmonares y responde a la terapia hormonal (gestágenos o inhibidores de la aromatasa). Los TMMM, que se comportan de un modo similar a los sarcomas de gran malignidad, con frecuencia son mortales y tienen una tasa de recidiva del 85%.

3. La **estadificación** se realiza según los criterios de la FIGO.

C. Tratamiento

El SEE suele tratarse con cirugía y posiblemente terapia hormonal, que comprende

gestágenos o inhibidores de la aromatasa. El leiomiosarcoma se trata con cirugía, RT y quimioterapia paliativa. Ésta comprende la gemcitabina con docetaxel y, de vez en cuando, terapia hormonal, al igual que sucede con el SEE. El TMMM se trata con cirugía seguida de tratamiento combinado, que comprende RT y quimioterapia. La quimioterapia comprende la asociación de carboplatino con paclitaxel o de ifosfamida con cisplatino, aunque la segunda es mucho más tóxica. La quimioterapia (cisplatino-ifosfamida y mesna) puede ser superior a otras pautas como el tratamiento posquirúrgico en el carcinosarcoma uterino en estadio I-IV (TMMM) (52% frente a 58% [IAT], CRI 0,789, p = 0,245).

IV. CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es una enfermedad relativamente infrecuente, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 70 mujeres. En 2009 se produjeron 21 550 nuevos casos de cáncer de ovario en Estados Unidos y 14 600 muertes atribuibles a la enfermedad, según la ACS. Dado que el cáncer de ovario en estadios iniciales no suele ser sintomático, y puesto que no existen protocolos de detección eficaces, las pacientes con cáncer de ovario suelen llegar a la consulta con enfermedad en estadios avanzados (estadios II-IV). Aunque los tumores responden muy bien a la quimioterapia, lo que permite a la mayoría de las pacientes vivir durante años con su enfermedad (la tasa de supervivencia a los 5 años es del 45,6%), las pacientes no suelen curarse. La causa del cáncer epitelial de ovario se desconoce, pero hay teorías que lo relacionan con la ovulación incesante o con alteraciones en las franjas de la trompa uterina.

A. Histología

Los carcinomas epiteliales de ovario se clasifican como serosos (70%), endometrioides (20%), de células claras (< 10%) y tipos más raros que comprenden los tumores de Brenner y los tumores epiteliales mixtos o indiferenciados. El 75% de los carcinomas serosos papilares de ovario se diagnostican en estadios avanzados, mientras que sólo el 40% de los carcinomas mucinosos, endometrioides y de células claras se diagnostican en estadios avanzados. Los estudios de perfiles genéticos sugieren que el tratamiento se adaptará al genotipo o la histología. No obstante, estos estudios se hallan todavía en fase de planificación.

B. Detección

La detección sistemática del cáncer de ovario supondría un beneficio importante porque la mayoría de las pacientes solicitan tratamiento con la enfermedad en un estadio avanzado y, por tanto, incurable. Las pruebas de detección (ecografía y determinación del antígeno del cáncer [CA]-125) parecen sensibles, pero no hay datos que sugieran que la detección sistemática mejora la supervivencia. Los desafíos que supone el desarrollo de una pauta de detección eficaz son considerables: *1)* no existe un precursor precanceroso claro, *2)* el carcinoma seroso parece evolucionar rápidamente y *3)* la morbilidad derivada del procedimiento diagnóstico (laparotomía) exige que las pruebas de detección sean muy específicas. El marcador sérico CA-125 está elevado en sólo el 50% de las pacientes con enfermedad en estadio I, pero está elevado en el 90% de los tumores de ovario en estadios II-IV. Normalmente, el análisis de CA-125 tiene una especificidad del

97% al 99%, pero con un riesgo de por vida de padecer cáncer de ovario de 1 por cada 70, hay enfermedad oculta en sólo 1 de cada 2 300 mujeres posmenopáusicas. Por consiguiente, una tasa de resultados falsos positivos del 1% al 3% es demasiado elevada para ser aceptable.

El estudio de detección más amplio basado en el CA-125 que se ha publicado hasta la fecha incluyó a 21 935 mujeres posmenopáusicas sanas en Reino Unido. En el estudio, tras un resultado positivo en el análisis del CA-125, se realizaba una ecografía, y al parecer la mortalidad se redujo a la mitad con la prueba de detección sistemática (18 de 10 977 frente a 9 de 10 958, p = 0,083). La publicación de los resultados definitivos del UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening realizado en 200 000 mujeres posmenopáusicas con riesgo normal está prevista para 2014. A diferencia de los estudios anteriores, la rama de CA-125 del ensayo utiliza el Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA), que examina las cifras anteriores de CA-125 de una mujer que ha sido sometida a pruebas de detección para interpretar su último análisis de CA-125 y decidir si hay que derivarla o no para someterse a una ecografía. En los datos preliminares, el uso del algoritmo ROCA se tradujo en sólo 100 intervenciones quirúrgicas para detectar 41 tumores (valor predictivo positivo [VPP], 41%) en comparación con 885 intervenciones quirúrgicas para detectar 44 tumores cuando se utilizó sólo la ecografía (VPP 5%). El estudio estadounidense (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary Cancer Screening Trial) ha incluido a 150 000 personas: 75 000 mujeres sometidas a pruebas de detección de carcinoma broncopulmonar, cáncer colorrectal y cáncer de ovario y 75 000 hombres sometidos a pruebas de detección de cáncer de próstata, carcinoma broncopulmonar y cáncer colorrectal. En el primer análisis se diagnosticaron 89 neoplasias malignas, 60 de ellas mediante prueba de detección sistemática (VPP, 1-1,3%) y el cociente cirugía-cáncer fue mayor de 20 a 1, con un 72% de tumores en estadio III o IV. Siguen haciéndose conjeturas en cuanto a si la sensibilidad de la detección puede mejorarse o no con el uso de otros biomarcadores. En las poblaciones de alto riesgo (presencia de antecedentes familiares, portadoras de la mutación BRCA), se recomienda la detección con la determinación del CA-125 y una ecografía transvaginal cada 6 meses. No obstante, la ovariosalpingectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer posterior en un 90% a 95% y es una estrategia más segura una vez que la mujer ha dado por concluido su período reproductivo.

C. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica y diagnóstico.** Los síntomas más habituales que sufren las mujeres con cáncer de ovario comprenden meteorismo persistente, dolor pélvico o abdominal, saciedad prematura y tenesmo vesical o polaquiuria. Aunque estos síntomas son frecuentes y no son específicos de las pacientes con cáncer, se ha observado que son mucho más frecuentes en las mujeres con cáncer de ovario. Otros síntomas que se han descrito comprenden cansancio, indigestión, dolor de espalda durante el acto sexual, estreñimiento

e irregularidades menstruales, aunque no parece que estos síntomas sean más frecuentes en las pacientes con cáncer. El signo clínico más habitual del cáncer de ovario es una masa en los anejos uterinos detectada en una ecografía pélvica o mediante la palpación manual durante una exploración ginecológica. La mayoría de las masas no resultan ser malignas en las mujeres premenopáusicas. Como tal, un quiste simple menor de 8 cm de diámetro en una mujer premenopáusica puede someterse a una revisión posterior por su médico al cabo de 1 a 3 meses. No obstante, las masas en los anejos en las mujeres premenárquicas o posmenopáusicas son mucho más preocupantes, especialmente si son grandes y complejas. Las características físicas de una masa en los anejos que se asocian habitualmente al cáncer, en la ecografía pélvica, comprenden los bordes irregulares, múltiples patrones ecógenos debido a la presencia de elementos sólidos, múltiples tabiques irregulares y tumores bilaterales. Una concentración sérica de CA-125 superior a 35 U/ml en una mujer no embarazada también debe ser motivo de preocupación por posible cáncer de ovario. Habitualmente, no es posible realizar un diagnóstico concluyente hasta después de la cirugía, seguida de una evaluación de la muestra quirúrgica por un anatomopatólogo.

2. Factores pronósticos. Los factores pronósticos del cáncer epitelial de ovario comprenden el estadio, el volumen de la enfermedad residual, el grado y el subtipo histológico. El estadio se correlaciona directamente con la supervivencia a los 5 años. La enfermedad en estadio I presenta una supervivencia del 90% a los 5 años, mientras que en la enfermedad en estadio II la supervivencia a los 5 años es del 80%. El porcentaje disminuye drásticamente para el estadio III (supervivencia a los 5 años del 15-20%) y el estadio IV (supervivencia a los 5 años inferior al 5%). Las pacientes sometidas a citorreducción óptima (< 1 cm) presentan una mediana de supervivencia mayor que las pacientes sometidas a citorreducción subóptima.

Los subtipos de cáncer epitelial de ovario presentan diferentes tasas de supervivencia global en relación con la histología y el estadio en el momento del diagnóstico. Entre los carcinomas de ovario en estadios iniciales (I y II), las pacientes con tumores endometrioides y mucinosos tienen una tasa de supervivencia a los 10 años del 85% y el 79%, respectivamente, mientras que en las pacientes con tumores de células claras y tumores serosos de gran malignidad, la tasa de supervivencia a los 10 años es del 70% y el 57%, respectivamente. No obstante, en comparación con los tumores endometrioides y serosos, los tumores de células claras y mucinosos tienen un pronóstico radicalmente peor en la enfermedad en estadios tardíos (III y IV). La tasa de supervivencia global a los 20 años para el conjunto de los estadios es del 39%.

Los tumores de escasa malignidad o de bajo potencial maligno (BPM) presentan una mejor tasa de supervivencia que los tumores de gran malignidad, pero es más probable que sean quimiorresistentes. El grado del cáncer de ovario afecta a la supervivencia global de la paciente debido a las diferencias en la expresión génica de los marcadores proliferativos. Los

tumores de gran malignidad en estadios tardíos expresan niveles altos de genes implicados en la proliferación celular y las metástasis, como *PDCD4, E2F3, MCM4, CDC20* y *PCNA*. Los tumores serosos de BPM y escasa malignidad expresan niveles bajos de marcadores de la proliferación como CDC2, KIF11, TOP2A, CCNB1 y MKI67, además de activar el p53 natural.

3. **Estadificación** (tabla 10-4). La estadificación del cáncer de ovario se realiza durante la cirugía. La FIGO recomienda la exploración completa del abdomen y la pelvis con la extirpación de toda la enfermedad macroscópica, además de una HAT-OSB y una linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Si se desea, puede practicarse cirugía conservadora de la fertilidad en las pacientes con lesiones de escasa malignidad en estadios iniciales.

D. Tratamiento

1. **Cirugía citorreductora.** El cáncer de ovario es una de las pocas neoplasias malignas en que la resección de la enfermedad metastásica es un componente habitual del tratamiento inicial. Con frecuencia, la laparotomía es el procedimiento diagnóstico y la intervención terapéutica inicial, así como la clave para la curación.

   Griffiths fue uno de los primeros en aplicar el concepto de que la cirugía citorreductora satisfactoria hasta un tamaño tumoral residual de menos de 1,5 cm (ahora 1 cm) de diámetro máximo se traduce en una supervivencia superior. La citorreducción quirúrgica tiene varios propósitos: *1)* elimina parte del tumor o todo, *2)* mejora la fisiología (obstrucción intestinal y pérdida de proteínas por ascitis), *3)* elimina los clones quimiorresistentes *de novo* y *4)* facilita la administración de fármacos mediante la eliminación del tumor afectando el riego sanguíneo. Las pacientes se clasifican como sometidas a citorreducción «óptima» (enfermedad residual < 1 cm) o «subóptima»; éste es el segundo factor pronóstico de resultado más contundente tras el estadio.

TABLA 10-4 Sistema de estadificación del carcinoma de ovario (FIGO, 2009)

Estadios de la FIGO	
I	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, no hay tumor en la superficie de los ovarios; no hay células malignas en la ascitis ni en los lavados peritoneales
IB	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsula intacta, no hay tumor en la superficie de los ovarios; no hay células malignas en la ascitis ni en los lavados peritoneales
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de los siguientes: ruptura de la cápsula, tumor en la superficie de los ovarios, células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
II	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión pélvica
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o una o ambas trompas uterinas; no hay células malignas en la ascitis ni en los lavados peritoneales
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos, no hay células malignas en la ascitis ni en los lavados peritoneales
IIC	Extensión a otros tejidos pélvicos, con células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
III	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas mediante microscopía fuera de la pelvis y/o metástasis en los ganglios linfáticos regionales
IIIA	Metástasis peritoneales microscópicas fuera de la pelvis
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas fuera de la pelvis ≤ 2 cm en su mayor dimensión
IIIC	Metástasis peritoneales fuera de la pelvis ≥ 2 cm en su mayor dimensión y/o metástasis en los ganglios linfáticos regionales
IV	Metástasis a distancia (sin incluir las metástasis peritoneales)

La quimioterapia primaria o «neoadyuvante» (prequirúrgica) ha adquirido popularidad con los datos preliminares del estudio European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) 55 917, un EAC de quimioterapia inicial o cirugía inicial en un grupo de mal pronóstico (mediana de SSP de 12 meses y SG de 30 meses) de 718 mujeres. Se obtuvieron unos resultados equivalentes, con una mortalidad del 2% después de la cirugía citorreductora de elección, lo que sugiere que la quimioterapia prequirúrgica puede ser más segura en las pacientes que presentan una enfermedad difícil de extirpar, afecciones concurrentes importantes o una edad más avanzada, y que también puede conseguir que más pacientes se sometan a una intervención quirúrgica óptima en algún momento de su evolución clínica.

El seguimiento de las pacientes consistirá en una exploración ginecológica y la determinación del CA-125, inicialmente cada 3 meses, aunque la detección precoz de la recidiva no parece mejorar la supervivencia.

2. **Cáncer de ovario en estadios iniciales.** Aunque sólo el 15% de las neoplasias malignas de ovario se presentan en estadios iniciales, de una tercera parte a la mitad de todas las pacientes curadas pertenece a este grupo. Es necesaria una estadificación formal por un cirujano con formación en la subespecialidad mediante una laparotomía exploratoria, una HAT-OSB, una epiplectomía, una exploración completa de las superficies peritoneales, múltiples biopsias, lavados peritoneales y biopsias de los ganglios linfáticos paraaórticos y pélvicos. Las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario aparentemente en estadios iniciales sin una estadificación adecuada deben someterse a una segunda cirugía exploratoria para realizar la estadificación definitiva. Aproximadamente una cuarta parte verá aumentado su estadio por la presencia de afectación ganglionar.

   La supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial en estadio I a los 5 años iguala o supera el 90%. Las pacientes con enfermedad de escasa malignidad en estadios IA y IB no necesitan quimioterapia posquirúrgica. El resto de pacientes necesitan quimioterapia posquirúrgica basada en el platino según el estudio conjunto ACTION de la International Collaboration on Ovarian Neoplasia (ICON I) y la EORTC para obtener una mejora de la SG del 8%.

   El estudio GOG-157 comparó tres y seis tandas de carboplatino y paclitaxel (TC) en la enfermedad en estadios iniciales. Aunque un mayor número de tandas se asoció a una mayor toxicidad, también se observó un resultado de supervivencia considerablemente superior (en los tumores serosos) y la mayoría de las pacientes recibe seis tandas de quimioterapia si pueden tolerarlas.

3. **Cáncer de ovario en estadios avanzados.** Los principios del tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado son *1)* la reducción del volumen del tumor mediante cirugía citorreductora seguida de *2)* quimioterapia (tabla 10-5). Una remisión (CA-125 y TC normales) sólo se traduce en la curación para un pequeño grupo de pacientes, pero las tasas de supervivencia a los 5 años para las pacientes tratadas con pautas basadas en el platino son superiores al 40%. Incluso después de una respuesta completa a la quimioterapia de elección, sólo en torno a la mitad de las pacientes con una intervención quirúrgica de revisión negativa al final se curan.
4. **Quimioterapia de elección basada en el platino.** La quimioterapia ha mejorado durante los últimos 40 años y ha pasado de la monoterapia con alquilantes (melfalán y ciclofosfamida) a las asociaciones de antraciclinas y finalmente al tratamiento basado en el platino y los taxanos. Se demostró que el cisplatino y el carboplatino (menor toxicidad digestiva pero mayor toxicidad hematológica), que son alquilantes no clásicos, tenían una ventaja de supervivencia significativa, y un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados anteriores a 1991 concluyó que las asociaciones de cisplatino eran superiores a la monoterapia o al tratamiento sin cisplatino, y que el cisplatino y el carboplatino tenían la misma eficacia. El paclitaxel inhibe la despolimerización de los microtúbulos y puso de manifiesto una actividad

importante en las pacientes con cáncer de ovario resistente a la quimioterapia con platino, una vez que las reacciones de hipersensibilidad al diluyente aceite de ricino etoxilado en el paclitaxel consiguieron evitarse con la premedicación con dexametasona. El estudio GOG-111 comunicó una ventaja de supervivencia considerable con la sustitución de la ciclofosfamida por el paclitaxel en 410 mujeres distribuidas aleatoriamente con cáncer de ovario avanzado sometido a citorreducción quirúrgica subóptima. La pauta de cisplatino en dosis de 75 mg/m^2 y de paclitaxel a razón de 135 mg/m^2 durante 24 h se asoció a más alopecia, neutrocitopenia, fiebre y reacciones alérgicas, pero mejoró la mediana de SG de 24 a 38 meses ($p < 0{,}001$). El tratamiento de referencia se definió en el estudio GOG-158, que comparó la asociación de cisplatino y paclitaxel con la pauta TC. Seis tandas de carboplatino según un área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) de 7,5 y paclitaxel en dosis de 175 mg/m^2 durante 3 h fue una pauta ambulatoria práctica que causó una menor toxicidad digestiva, renal y metabólica y tuvo un grado parecido de neuropatía periférica, con una mediana de SG de 57 meses.

TABLA 10-5 Pautas de quimioterapia para el cáncer de ovario

Tratamiento de elección

1. **Paclitaxel y carboplatino**
   Carboplatino AUC, 7-7,5 i.v. el día 1
   Paclitaxel, 175 mg/m^2 i.v. durante 3 h el día 1 cada 3 semanas durante seis tandas
2. **Paclitaxel y cisplatino**
   Paclitaxel, 135 mg/m^2 i.v durante 24 h el día 1
   Carboplatino, 75-100 mg/m^2 en solución salina isotónica IP el día 2
   Paclitaxel, 60 mg/m^2 en solución salina isotónica IP el día 8 cada 3 semanas durante seis tandas
3. **Paclitaxel y carboplatino en dosis densas**
   Cisplatino AUC, 6 i.v. el día 1
   Paclitaxel, 80 mg/m^2 i.v. durante 1 h los días 1, 8 y 15 cada 3 semanas durante seis tandas

Tratamiento para la enfermedad sensible al platino

1. **Paclitaxel y carboplatino:**
   Carboplatino AUC, 5-7,5 i.v. el día 1
   Paclitaxel, 175 mg/m^2 i.v. durante 3 h el día 1 cada 3 semanas durante seis tandas
2. **Gemcitabina y carboplatino:**
   Gemcitabina, 1 000 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 y 8
   Carboplatino AUC, 4 i.v. el día 1 cada 3 semanas durante seis tandas
3. **DLP y carboplatino:**
   DLP, 30 mg/m^2 el día 1
   Carboplatino AUC, 5 i.v. el día 1 cada 3 semanas durante seis tandas

Tratamiento para la enfermedad resistente al platino

1. **DLP,** 40 mg/m^2 i.v durante 1 h cada 4 semanas
2. **Paclitaxel,** 80 mg/m^2 durante 1 h cada semana (la pauta aprobada por la FDA es cada 21 días)
3. **Bevacizumab,** 15 mg/kg i.v. cada 3 semanas (fármaco preferido de la NCCN; no está aprobado por la FDA)
4. **Topotecán**
   Pauta 1 (cada 21 días): 1-1,5 mg/m^2 y día i.v. durante 30 min los días 1-5 (con frecuencia 1,25 mg/m^2 los días 1-4) cada 3 semanas
   Pauta 2: 3,75-4 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas
5. **Gemcitabina** 800-1 000 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 cada 3 semanas durante seis tandas
6. **Etopósido** 50 mg v.o. dos veces al día los días 1-10 o 14 cada 21 días (en relación con la tolerancia según la cifra de leucocitos)

AUC, área bajo la curva; DLP, doxorubicina liposómica pegilada; FDA, Food and Drug Administration; IP, intraperitoneal; i.v., vía intravenosa; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; v.o., vía oral.

5. Estrategias prometedoras. Se han investigado varias estrategias diferentes para intentar mejorar los resultados de supervivencia, pero el aumento moderado de la dosis o la densidad del platino, la alternancia de antineoplásicos activos en la enfermedad recidivante (como la gemcitabina, la doxorubicina liposómica pegilada [DLP] y los tripletes basados en el topotecán) no han tenido repercusiones en la supervivencia.

Hay cuatro estrategias que parecen prometedoras, pero no se han realizado estudios de confirmación: *1)* la administración intraperito-neal, *2)* la adición de bevacizumab, *3)* el tratamiento de mantenimiento y *4)* el paclitaxel en dosis densas. Se prevé que una mejor comprensión de los mecanismos biológicos que sustentan el comportamiento del cáncer de ovario facilitará la integración racional de tratamientos dirigidos novedosos que se adaptarán a las características de subgrupos específicos de genotipos

de cáncer (como los tumores serosos con defectos en el gen *BRCA*, los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa [PARP] o los tumores de escasa malignidad que sobreexpresan BRAF).

6. **Quimioterapia intraperitoneal.** La administración de quimioterapia regional con la mayor concentración posible de fármaco en el tumor parece una estrategia racional. El cáncer de ovario se presta a la infusión intraperitoneal (IP) con un cociente alto de concentración de fármaco IP frente a sistémico (cisplatino, 10×; paclitaxel, 1 000×). Tres estudios aleatorizados han sugerido una ventaja de supervivencia importante. No obstante, la toxicidad es inaceptable, lo que ha supuesto un obstáculo para el uso de la estrategia IP, que no se considera un tratamiento habitual.

   El estudio GOG-104 fue un ensayo clínico aleatorizado de ciclofosfamida intravenosa con cisplatino IP o intravenoso y se asoció a una mediana de ventaja de supervivencia de 8 meses. El estudio GOG-114 incluyó paclitaxel intravenoso con cisplatino IP y dos tandas iniciales de carboplatino en dosis moderadas y se asoció a una ventaja de supervivencia de 11 meses. El tercer estudio (GOG-172) llevó a una alerta del NCI sobre la posible ventaja del tratamiento IP en las pacientes con cáncer de ovario sometidas a citorreducción quirúrgica óptima debido a una ventaja de supervivencia sin precedentes de 16 meses. La pauta de Armstrong, que consiste en paclitaxel en dosis de 135 mg/m^2 durante un período de 24 h (para reducir la neurotoxicidad) seguido de cisplatino IP en dosis de 100 mg/m^2 el día 2 con paclitaxel IP a razón de 60 mg/m^2 el día 8, administrada cada 3 semanas durante seis tandas, se asoció a más cansancio y toxicidad hematológica, digestiva, metabólica y neurológica, con una calidad de vida considerablemente inferior, pero una mejora de la mediana de SG de 50 a 66 meses (p = 0,03).

   El GOG recomienda intentar colocar el catéter IP en el momento de la laparotomía inicial si es posible, pero si es necesaria una resección intestinal, una primera tanda de quimioterapia intravenosa seguida de la colocación del catéter IP mediante laparoscopia puede reducir las complicaciones. Los dispositivos más utilizados son el catéter peritoneal de silicona sin manguito de dacrón de 14,3 Fr BardPort® (aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] para su uso en el tratamiento IP) y los dispositivos de acceso intravenoso de silicona de una sola luz de 9,6 Fr.

   Sigue preocupando la posibilidad de que la quimioterapia IP no llegue a la enfermedad subperitoneal, los ganglios linfáticos o las zonas encapsuladas por adherencias. No obstante, la mayor preocupación son las complicaciones relacionadas con el catéter (infección, dolor y bloqueo), que son importantes en una cuarta parte de las pacientes e impidieron al 58% de las pacientes finalizar el tratamiento IP en el estudio GOG-172. Los desafíos técnicos siguen siendo un obstáculo para su uso en algunas situaciones, y un nuevo estudio (GOG-252) investigará el carboplatino IP, el paclitaxel en dosis densas y el papel del bevacizumab.

7. **Bevacizumab.** El estudio GOG-218 investigó la integración del bevacizumab

en el tratamiento de elección del cáncer de ovario avanzado con TC. Un informe preliminar sugirió que el tratamiento de mantenimiento, no sólo el bevacizumab simultáneo, está asociado a una ventaja de SSP estadísticamente significativa. El bevacizumab es un fármaco especialmente prometedor, ya que la tasa de respuesta es más alta en el cáncer de ovario que en cualquier otro tumor sólido. Los efectos secundarios en las pacientes con enfermedad recidivante comprenden hipertensión arterial, proteinuria y trombosis arterial. Se suspendió un estudio en el que 5 de 44 pacientes presentaron perforaciones intestinales, 2 de las cuales resultaron mortales.

8. **Tratamiento de mantenimiento.** En las pacientes sometidas a citorreducción quirúrgica subóptima, que están destinadas a sufrir una recidiva, el tratamiento de mantenimiento es una estrategia racional. El estudio GOG-178 comparó 1 año de monoterapia con paclitaxel frente a sólo 3 meses, y pareció que el tratamiento durante 1 año retrasaba el tiempo hasta la recidiva 7 meses más. Aunque no es un tratamiento de referencia, esta observación llevó al estudio GOG-212, que investiga un fármaco potencialmente menos tóxico, el poliglutamato de paclitaxel.
9. **Paclitaxel en dosis densas (semanal).** El paclitaxel semanal en caso de recidiva está asociado a una mayor neuropatía periférica, pero a una menor toxicidad global, tanto hematológica como no hematológica, y se ha convertido en una opción muy utilizada. Un reciente EAC de carboplatino según un AUC de 6 con paclitaxel en dosis de 180 mg/m^2 cada 21 días u 80 mg/m^2 cada 7 días (paclitaxel y carboplatino en dosis densas [TC-dd]) realizado en 631 pacientes japonesas observó una mejor mediana de SSP (28 meses frente a 17 meses) y SG a los 2 años (84% frente a 78%, $p = 0,05$). Se comunicó anemia de grado 3 y 4 con mayor frecuencia en el grupo de TC-dd, y otros efectos secundarios fueron parecidos en ambos grupos. Esta estrategia está evaluándose en el estudio GOG-262.
10. **Inhibición de la PARP.** Posiblemente, el área de investigación más prometedora sea la inhibición de la PARP. La PARP añade polímeros de nicotinamida adenina dinucleótido a las histonas y otras proteínas nucleares, mejorando así la supervivencia de la célula después de la alteración del ADN. Si se inhibe este sistema, la activación de la PARP-1 no puede llevar a la reparación del ADN mediante la vía de reparación por escisión de bases. Si no hay ningún otro sistema de reparación, como cuando una paciente es portadora de una mutación de BRCA1 o BRCA2, o si las vías de reparación presentan deterioro funcional, lo que se ha descrito en hasta casi la mitad de los tumores serosos de ovario (letalidad sintética), el resultado es la apoptosis. El fármaco oral olaparib (AZD-2281) se tolera bien y produce respuestas en una tercera parte de las pacientes con mutaciones de BRCA pretratadas intensamente, y el inhibidor intravenoso de la PARP BSI-201 (iniparib) ha mejorado las tasas de respuesta, la SSP y la SG en el cáncer de mama triple negativo, que tiene un genotipo parecido. Hay otros fármacos en fase de desarrollo, como el ABT-888 (veliparib).
11. **Docetaxel y carboplatino.** El estudio SCOTROC puso de manifiesto que el

docetaxel era considerablemente menos neurotóxico que el paclitaxel e igualmente eficaz en asociación con el carboplatino, y es una alternativa válida al paclitaxel, aunque menos utilizada.

12. **Enfermedad recidivante.** La mayoría de las pacientes presenta enfermedad recidivante, con una remisión inicial, luego tratamiento ininterrumpido y finalmente tratamiento paliativo, la mayoría de las veces para la obstrucción intestinal. A veces, se considera que el cáncer de ovario es una enfermedad crónica, ya que el tratamiento con quimioterapia paliativa permite a las pacientes vivir durante años con su enfermedad y con una buena calidad de vida.

    El cáncer de ovario recidivante se clasifica según el factor pronóstico de intervalo sin platino y se divide en enfermedad potencialmente sensible al platino (más de 6 meses desde el tratamiento anterior con platino) con la mediana de supervivencia cuantificada en años y en enfermedad resistente al platino con la supervivencia cuantificada en meses.

    La definición de recidiva es importante, ya que una concentración creciente de CA-125 suele implicar un tiempo de anticipación diagnóstica de 2 a 6 meses antes de la aparición de los síntomas. Las pacientes con un marcador creciente asintomático pueden tratarse mediante conducta expectante, ya que la quimioterapia paliativa acarrea efectos secundarios y el estudio OV05/55955 puso claramente de manifiesto que tratar a las mujeres que presentan un CA-125 creciente asintomático afectaba negativamente a su calidad de vida y no tenía repercusiones en la supervivencia. El estudio se diseñó para detectar una mejora del 10% en la SG a los 2 años y asignó aleatoriamente a 1 442 pacientes a recibir *1)* quimioterapia inmediata si las concentraciones de CA-125 superaban en más de dos veces el límite superior de la normalidad (una mediana de 5 meses más temprano) o *2)* tratamiento en el momento de la progresión sintomática de la enfermedad, sin que la paciente ni el clínico conocieran la concentración de CA-125.

13. **Enfermedad sensible al platino.** La reexposición a una asociación con platino es apropiada cuando se ha dado un intervalo sin platino de como mínimo 6 meses y las asociaciones habituales comprenden *1)* paclitaxel y carboplatino, *2)* gemcitabina y carboplatino y *3)* DLP y carboplatino.

    El estudio ICON 4 puso de manifiesto una mejora absoluta del 10% en la SSP a 1 año y una reducción del riesgo de muerte del 18% (p = 0,02) para la asociación de paclitaxel y carboplatino frente a la quimioterapia basada en el platino tradicional. El estudio AGO (alemán) llevó a la aprobación de la asociación por parte de la FDA para el cáncer de ovario recidivante sensible al platino, con una mejora de la SSP del 28% para la asociación de carboplatino y gemcitabina frente al carboplatino solo (p = 0,0031). Finalmente, el estudio CALYPSO, que se publicó sólo en formato resumen, sugiere que la DLP-carboplatino puede estar asociada a una SSP considerablemente superior (11,3 meses frente a 9,4 me ses, p = 0,005) y a menos alopecia y neurotoxicidad.

14. **Enfermedad resistente al platino.** Cuando la enfermedad se vuelve resistente al platino, el objetivo consiste en prolongar al máximo el tiempo sin síntomas de cáncer o sin efectos secundarios del tratamiento. La quimioterapia se escoge basándose tanto en la comodidad y el patrón de efectos secundarios como en la potencia, y las tasas de respuesta son sistemáticamente bajas (15-20%). La monoquimioterapia paliativa secuencial continua ha sido el pilar del tratamiento de la enfermedad recidivante. El CA-125 puede pronosticar mejor la respuesta al tratamiento y el resultado que la pauta TC. La DLP, el topotecán, una pauta con taxanos distinta (p. ej., paclitaxel semanal), la reexposición al platino, la gemcitabina, la altretamina, el pemetrexed o el etopósido oral son opciones razonables. La terapia hormonal, con frecuencia tamoxifeno, puede ser eficaz en los tumores con RE. El papel de la cirugía es controvertido. Muchas pacientes son aptas para participar en ensayos clínicos y se está investigando un número interesante de fármacos.
15. **Cuidados paliativos.** Los síntomas obstructivos suelen presentarse en los últimos meses de vida y exigen cuidados intensos y multidisciplinares. La cirugía debe limitarse a las pacientes con enfermedad quimiosensible y una sonda gástrica alivia los vómitos en otras pacientes. La nutrición parenteral total no altera sustancialmente la evolución clínica y la atención de las cuestiones que se plantean al final de la vida es un componente esencial de los cuidados paliativos.

V. CÁNCER VULVAR

El cáncer vulvar es inusual y constituye el 4% de las neoplasias ginecológicas malignas y el 0,6% de los tumores malignos en la mujer. La ACS calcula que en 2009 se diagnosticaron 3580 casos de cáncer vulvar, con 900 muertes atribuibles a la enfermedad. Las mujeres mayores tienen un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer: menos del 20% de los casos aparece en mujeres menores de 50 años y aproximadamente la mitad, en mujeres de 70 años o mayores. El cáncer vulvar en las mujeres más jóvenes suele estar asociado a la infección por el VPH. Normalmente, los síntomas iniciales aparecen en un estadio temprano de la enfermedad, lo que hace que sea muy tratable. No obstante, debido a su naturaleza tan personal, además de su relativa infrecuencia, a menudo los síntomas pueden no abordarse durante algún tiempo, lo que permite que la enfermedad evolucione a estadios posteriores.

A. Histología

El carcinoma de la vulva se clasifica como escamoso (80-90%), melanoma (9%), y cáncer de la glándula vestibular mayor y sarcomas (1-11%).

B. Detección

No existen protocolos de detección sistemáticos para la detección del cáncer vulvar y la presentación clínica es el primer indicio de la enfermedad. No obstante, hay que animar a las pacientes a estar atentas a su salud genital y los clínicos tienen que ser proactivos al realizar exploraciones y biopsias de las anomalías vulvares.

C. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica y diagnóstico.** La mayoría de las mujeres con cáncer vulvar en los estadios iniciales tienen una lesión reconocible en la vulva,

junto con síntomas locales, entre ellos dolor y prurito. El clínico que trata a la paciente debe proceder inmediatamente a practicar una biopsia para evitar un retraso en el diagnóstico. La biopsia debe comprender tanto la lesión cutánea en cuestión como el estroma subyacente a fin de determinar la profundidad de la invasión, si es que la hay. Si el cáncer vulvar se deja sin tratar durante un período prolongado, puede aparecer enfermedad en estadios avanzados y la paciente con frecuencia acudirá con dolor local, hemorragia y drenaje superficial. La enfermedad avanzada también puede metastatizar a los ganglios linfáticos regionales y, con el tiempo, a tejidos más distantes.

2. **Factores pronósticos.** La edad de la paciente, el estadio clínico, el grado nuclear, la profundidad de la invasión tumoral y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos son criterios pronósticos importantes; de ellos, la profundidad de la invasión tumoral es un factor independiente. Las pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos inguinales sufrirán recidivas dentro de los 2 años siguientes a la finalización del tratamiento de elección y la supervivencia a largo plazo se reduce en un 50%. Además, la sobreexpresión de p53 se ha vinculado a la invasividad del tumor.
3. **Estadificación** (tabla 10-6). El método de estadificación del cáncer vulvar es la cirugía con los hallazgos histológicos.

D. Tratamiento

1. **Enfermedad en estadios iniciales.** El cáncer vulvar se estadifica quirúrgicamente. Los tumores en estadios iniciales (microinvasivos, estadios I y II) se tratan mediante cirugía. Normalmente, los tumores microinvasivos pueden tratarse satisfactoriamente con resección local, pero la enfermedad multifocal sigue siendo un problema. Hay que someter a todas las pacientes a un seguimiento minucioso.
   a. **Estadio IA.** La enfermedad en estadio I se subdivide basándose en la profundidad de la invasión del estroma. Para las lesiones en estadio IA, que presentan una invasión del estroma inferior a 1 mm, el trata miento de elección es la escisión local radical sin linfadenectomía, ya que el riesgo de invasión ganglionar en estas lesiones es inferior al 1%.

TABLA 10-6 Sistema de estadificación del carcinoma vulvar (FIGO, 2009)

Estadios de la FIGO	
	El tumor primario no puede evaluarse
	No hay indicios de tumor primario
0	Carcinoma in situ (preinvasivo)
I	Tumor limitado a la vulva o la vulva y el periné, sin afectación ganglionar
IA	Lesiones ≤ 2 cm en su mayor dimensión y con invasión del estroma ≤ 1 mm
IB	Lesiones ≤ 2 cm en su mayor dimensión y con invasión del estroma > 1 mm
II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) sin afectación ganglionar
III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) con afectación de los ganglios linfáticos inguinales y femorales
IIIA	Con una metástasis ganglionar (≥ 5 mm) o una o dos metástasis ganglionares (< 5 mm)
IIIB	Con dos o más metástasis ganglionares (≥ 5 mm) o tres o más metástasis ganglionares (< 5 mm)
IIIC	Con afectación ganglionar sin diseminación extracapsular
IV	El tumor invade otras estructuras regionales (dos tercios superiores de la uretra, dos tercios superiores de la vagina) o a distancia
IVA	El tumor invade cualquiera de los siguientes: 1) porción superior de la mucosa uretral y/o vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o está fijado al hueso coxal 2) ganglios linfáticos inguinales y femorales fijados o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia, incluidos los ganglios linfáticos pélvicos

b. Estadio IB. Las lesiones en estadio IB presentan una invasión del estroma de 1 mm o mayor. Dado que el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos inguinales y femorales es igual o superior al 8%, se recomienda someter a las pacientes a una linfadenectomía inguinal y femoral. La localización de la lesión determinará si las pacientes necesitan una linfadenectomía unilateral o bilateral (para las lesiones situadas en la línea media).

c. Estadio II. La resección quirúrgica de las lesiones en estadio II tiene que conseguir un margen sin tumor igual o mayor de 1 cm alrededor del perímetro de la lesión primaria. Para alcanzar este objetivo, la resección puede significar una escisión local radical, una vulvectomía radical parcial, una escisión mediante la técnica de tres incisiones o el uso de cirugía plástica y colgajos cutáneos.

En general, dados los efectos secundarios a largo plazo y la morbilidad de la RT, esta modalidad de tratamiento se evita en los estadios iniciales de la enfermedad. Para las pacientes cuyos tumores tienen un margen afectado, después de la escisión quirúrgica inicial se recomienda una nueva escisión quirúrgica a menos que no sea factible

por motivos anatómicos o que la paciente no sea una candidata apropiada para ser sometida a una nueva escisión. Se apoya la realización de una nueva escisión frente a la RT, dada la toxicidad asociada a esta última.

La RT suele recomendarse para las pacientes con dos o más ganglios linfáticos inguinales afectados microscópicamente, uno o más ganglios linfáticos afectados macroscópicamente, indicios de afectación ganglionar extracapsular o en algunos casos invasivos en que sólo se extirpó un pequeño número de ganglios linfáticos.

2. Enfermedad en estadios avanzados

a. Estadios III y IV. En general, el tratamiento de la enfermedad en estadios avanzados es individualizado. Aunque muchas de estas lesiones pueden extirparse quirúrgicamente, esta modalidad de tratamiento puede deteriorar considerablemente la calidad de vida. Por ejemplo, para los tumores que afectan a la uretra, el ano, la vejiga o el hueso coxal, la resección quirúrgica exigiría la extirpación de estructuras vitales o la exenteración de la pelvis con la creación de un conducto urinario y una colostomía. Dada la morbilidad de este procedimiento quirúrgico, para estas pacientes la modalidad de tratamiento preferida es la quimiorradioterapia. En estos casos, la quimiorradioterapia puede administrarse antes de la cirugía para reducir el volumen tumoral y permitir una resección quirúrgica menos radical. Para los tumores que responden completamente a la quimiorradioterapia, no se requiere la resección quirúrgica. En general, estas pacientes se tratan con RT y quimioterapia simultánea con cisplatino y 5-FU como radiosensibilizantes.

b. Quimioterapia paliativa. En las pacientes con enfermedad en estadios avanzados, las que están demasiado enfermas para ser sometidas a una intervención quirúrgica o las que presentan enfermedad inoperable, la quimioterapia paliativa puede ser apropiada cuando el tratamiento con intención curativa no es factible. Las opciones de tratamiento son limitadas y otros fármacos que poseen actividad en otros tumores escamosos, como el cisplatino, el 5-FU, la doxorubicina, el metotrexato, la mitomicina C, la bleomicina, el cisplatino y el paclitaxel, están asociados a bajas tasas de respuesta en el cáncer vulvar. Los tratamientos dirigidos novedosos prometedores para el cáncer vulvar comprenden los inhibidores de la tirosina cinasa anti-EGFR (ITK) como el erlotinib y los anticuerpos monoclonales como el cetuximab, ya sea en monoterapia o en asociación con anti-neoplásicos como el cisplatino.

VI. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS DE OVARIO

Estos tumores constituyen un subgrupo inusual de cáncer de ovario. Suelen presentarse en un grupo de menor edad (mediana de 30 años) en comparación con los tumores epiteliales de ovario. Su etiología todavía se desconoce. Son sumamente quimiosensibles y, como tales, suele ser muy curables.

A. Histología

Los tumores de células germinativas representan del 2% al 3% de los casos de

cáncer de ovario y comprenden los siguientes subtipos: disgerminoma, tumor del saco vitelino, carcinoma embrionario, poliembrioma, coriocarcinoma no gestacional, tumor de células germinativas mixto y teratoma. En la mayoría de las pacientes (50-75%), estos tumores se diagnostican en los estadios iniciales (I y II).

B. Diagnóstico

Puesto que estos tumores son tan inusuales, actualmente no existe ninguna estrategia de detección. No obstante, hay que considerar el diagnóstico antes de la cirugía en las mujeres jóvenes, y hay que determinar los marcadores para poder planificar el tratamiento en consecuencia, especialmente para la cirugía conservadora de la fertilidad.

C. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica y diagnóstico.** Normalmente, los tumores malignos de células germinativas de ovario aparecen en mujeres mucho más jóvenes que el cáncer epitelial de ovario, con una mediana de edad de entre 16 y 20 años, según el tipo histológico específico. Los signos y síntomas habituales de la enfermedad comprenden una masa pélvica, que suele detectarse durante una exploración ginecológica, y dolor abdominal, que con frecuencia es el resultado de una ruptura ovárica, hemorragia o torsión. Otros síntomas consisten en distensión abdominal, fiebre y hemorragia vaginal, aunque son menos habituales. Muchos tumores de células germinativas producirán marcadores biológicos, que son útiles en el diagnóstico y la observación de la enfermedad. Los dos más frecuentes son la coriogonadotropina humana (hCG) y la α-fetoproteína (AFP). La concentración elevada de AFP indica un teratoma antes que un disgerminoma, el subtipo histológico más frecuente. Como sucede con el cáncer epitelial de ovario, el CA-125 también puede estar elevado en las pacientes con tumores de células germinativas.
2. **Factores pronósticos.** Las pacientes con diagnóstico de cáncer de células germinativas tienen un pronóstico relativamente bueno debido a que estos tumores son quimiosensibles. La combinación de resección completa del tumor, estadificación quirúrgica apropiada y tratamiento eficaz garantiza una elevada tasa de supervivencia. La supervivencia a largo plazo puede conseguirse incluso sin la resección completa del tumor o con tumores avanzados en el momento de la presentación.
3. **Estadificación.** Según la FIGO, la estadificación se basa en los mismos principios que para los tumores epiteliales de ovario (v. tabla 10-4).

D. Tratamiento

La cirugía es el primer paso en el tratamiento de los tumores malignos de células germinativas de ovario. Puesto que la población de pacientes es bastante joven, no es extraño intentar llevar a cabo una intervención quirúrgica conservadora de la fertilidad, tratando al mismo tiempo de extirpar de manera óptima la mayor parte del tumor. Si sólo está afectado un ovario, se practica una ovariosalpingectomía unilateral conservando el útero y el ovario contralateral. En cuanto al tratamiento de los estadios II-IV, es más frecuente que el disgerminoma sea bilateral y como mínimo es necesaria una biopsia del ovario contralateral. No obstante, como la quimioterapia es tan eficaz, con frecuencia no es necesaria una OSB. Aun así, la

citorreducción quirúrgica de la enfermedad avanzada es importante. La cirugía de revisión puede ser beneficiosa para las pacientes cuyo tumor primario se resecó de manera incompleta y contenía un teratoma.

La mayoría de las pacientes son aptas para la quimioterapia basada en el platino después de la cirugía, excepto las que tenían un disgerminoma en estadio IA o un teratoma inmaduro de grado I, en quienes lo apropiado es el control atento. El tratamiento habitual para la enfermedad completamente resecada son tres tandas de bleomicina, 30 U i.v. semanalmente, etopósido en dosis de 100 mg/m^2 los días 1 a 5 y cisplatino 20 mg/m^2 los días 1 a 5 (BEP); para la enfermedad residual son necesarias cuatro tandas de BEP. En la enfermedad recidivante, las pacientes reciben inicialmente una tanda de vinblastina, ifosfamida y cisplatino clásico (v. cap. 11, apartado III.E) seguido de dos tandas de carboplatino y etopósido en altas dosis. Otros fármacos que pueden utilizarse son los taxanos, la gemcitabina y la ifosfamida.

VII. TUMORES DEL ESTROMA O DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

Los tumores del estroma o de células de la granulosa (TCG) son tumores secretores de hormonas muy infrecuentes que pueden provocar pubertad precoz en las niñas.

A. Histología

Los TCG representan el 70% de los tumores malignos del estroma, pero tan sólo el 5% de los tumores malignos de ovario. Los TCG comprenden el tipo adulto (TCGA, 95%) y el tipo juvenil (TCGJ, 5%).

B. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica.** Los síntomas más habituales de los TCGA son la hemorragia vaginal anómala, la distensión y el dolor abdominal. El dolor y la distensión son consecuencia del tamaño habitualmente grande del tumor en el momento del diagnóstico. Algunas pacientes pueden tener ascitis, y las mujeres premenopáusicas pueden sufrir menometrorragia, oligomenorrea o amenorrea. Puesto que los TCG segregan estrógenos, la mastodinia, la miohipertrofia uterina y la hiperplasia endometrial también son signos y síntomas habituales. En los TCGJ, las pacientes prepuberales suelen presentar seudopubertad precoz iso-sexual. Las pacientes también presentan casi siempre aumento de la cintura abdominal, y se detectará una masa palpable durante la exploración abdominal, ginecológica o rectal. Finalmente, son frecuentes el dolor abdominal, la disuria y el estreñimiento.
2. **Factores pronósticos.** El estadio en el momento del diagnóstico, el tamaño creciente del tumor, la ruptura y el grado nuclear en las pacientes con enfermedad en estadio I, la atipia nuclear y la actividad mitótica creciente contribuyen a un peor pronóstico en las pacientes con TCGA. No obstante, en cuanto a los TCGJ, el estadio quirúrgico y la actividad mitótica son los factores pronósticos más importantes.
3. **Estadificación.** Según las recomendaciones de la FIGO, el sistema de estadificación que se utiliza para los TCG es el mismo que para los tumores epiteliales de ovario.

C. Tratamiento. El tratamiento habitual para los TCG comprende la histerectomía

con OSB seguida de quimioterapia basada en el platino, de modo parecido a la experiencia adquirida con los tumores epiteliales de ovario. Con frecuencia la quimioterapia para los TCG también comprende taxanos. Algunos estudios han revelado que el tratamiento quirúrgico conservador sin histerectomía puede ser apropiado para algunas pacientes con TCGJ. Los estudios sobre el uso de los ITK, como por ejemplo el imatinib, han dado ciertas esperanzas para el tratamiento de los TCG. No obstante, son necesarios más estudios.

VIII. NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (NTG)

A. Histología

Los patrones histológicos de las neoplasias trofoblásticas gestacionales (NTG) dependen del estado del embarazo precedente. Después de una mola hidatiforme, la NTG presenta el patrón histológico de tejido molar o coriocarcinoma (CCA). Después de un aborto espontáneo o un embarazo a término, la NTG presenta el patrón histológico de CCA. Después de un embarazo ectópico, el patrón histológico es de tejido molar o CCA. El tumor trofoblástico del lecho placentario es un tipo infrecuente de CCA.

B. Detección

Después de una mola hidatiforme parcial o completa, las pacientes deben someterse a determinaciones semanales de la concentración sérica de hCG hasta que las cifras sean normales durante 3 semanas, y luego la prueba de detección mensual de la hCG durante 6 meses. Si se alcanzan concentraciones de hCG indetectables, el riesgo de padecer una NTG es casi inexistente.

C. Enfermedad clínica

1. **Presentación clínica.** Los signos y síntomas de las NTG varían según la extensión de la enfermedad. Normalmente, los síntomas iniciales de la enfermedad localmente invasiva son una hemorragia IP o vaginal como consecuencia de la perforación del miometrio o los vasos sanguíneos uterinos por el tumor. Las metástasis suelen observarse en el pulmón, la vagina, el cerebro y el hígado y suelen ser hemorrágicas, lo que provoca hemoptisis, hemorragia IP y deterioro neurológico agudo. La NTG puede producir distintos patrones radiológicos en los pulmones, como derrame pleural, patrón alveolar o en tormenta de nieve, densidades redondeadas aisladas o patrón embólico. También puede haber lesiones vaginales, que son extremadamente hemorrágicas; no hay que realizar bajo ningún concepto una biopsia de estas lesiones. Las pacientes con metástasis cerebrales presentan una alta tasa de hemorragia mortal durante la primera semana de tratamiento y pueden necesitar RT primero (práctica habitual en Estados Unidos) o quimioterapia en bajas dosis para «enfriar» la enfermedad (práctica habitual en el Reino Unido). Finalmente, en las pacientes con metástasis hepáticas, los síntomas iniciales suelen ser ictericia, dolor intrabdominal o dolor epigástrico.
2. **Diagnóstico.** Durante el estudio diagnóstico, todas las pacientes deben ser sometidas a una determinación de la concentración basal de hCG y a pruebas funcionales hepáticas, tiroideas y renales. Si la radiografía de tórax no revela metástasis, hay que llevar a cabo también una TC de tórax. Es poco probable

que las pacientes asintomáticas con una exploración ginecológica normal y una TC de tórax negativa tengan metástasis cerebrales o hepáticas. No obstante, si hay metástasis vaginales o pulmonares, hay que llevar a cabo una TC craneal o abdominal para descartar la presencia de metástasis cerebrales o hepáticas.

TABLA 10-7 Sistema de estadificación anatómica de la neoplasia trofoblástica gestacional (FIGO)

Estadios de la FIGO	
I	La enfermedad está limitada al útero
II	La NTG se extiende fuera del útero, pero está limitada a las estructuras genitales (anejos uterinos, vagina, ligamento ancho del útero)
III	La NTG se extiende a los pulmones, con o sin afectación conocida del aparato genital
IV	El resto de localizaciones metastásicas

NTG, neoplasia trofoblástica gestacional.

3. **Factores pronósticos.** La localización de la afectación, el volumen tumoral (concentración de hCG, tamaño y número de metástasis), la quimioterapia anterior y la duración de la enfermedad contribuyen a un mal pronóstico. El retraso del diagnóstico, las concentraciones elevadas de hCG y las metástasis cerebrales o hepáticas podrían llevar a resistencia a la monoquimioterapia. La aparición de un coriocarcinoma después de un embarazo a término también tiene un mal pronóstico.
4. **Estadificación** (tabla 10-7). Según las recomendaciones de la FIGO, en el caso de la NTG se utiliza un sistema de estadificación anatómico.

D. Tratamiento

1. **NTG en estadio I o metastásico de bajo riesgo.** En las pacientes con NTG en estadios iniciales o de bajo riesgo, la elección del plan de tratamiento se basa en si la paciente desea conservar la fertilidad o no. Si la paciente ya no está preocupada por la capacidad de concebir, el tratamiento consistirá en una histerectomía con monoquimioterapia posquirúrgica. La quimioterapia es necesaria como precaución contra la diseminación de las células a localizaciones fuera del tumor primario y para tratar las metástasis ocultas. Si la paciente desea conservar la fertilidad, se administrará monoquimioterapia con metotrexato o actinomicina D (ACT-D). Ambos tratamientos se toleran bien, pero las pacientes tratadas con ACT-D sufren más efectos secundarios, que comprenden náuseas (61% frente a 50%), emesis (33% frente a 14%) y alopecia (26% frente a 14%). Actualmente, la pauta preferida consiste en metotrexato en dosis de 100 mg/m^2 en inyección i.v. rápida y 200 mg/m^2 en infusión i.v. durante 12 h, seguido, 24 h después del inicio del metotrexato, de ácido folínico en dosis de 15 mg i.m. o v.o. cada 12 h hasta alcanzar cuatro dosis. Si la paciente es resistente al metotrexato, debe usarse ACT-D.

Si aparece resistencia a la monoquimioterapia, se recurrirá a la poliquimioterapia, como metotrexato, ACT-D y ciclofosfamida o etopósido, metotrexato, ACT-D, ciclofosfamida y vincristina (EMA-CO; tabla 10-8).

TABLA 10-8 Pautas de politerapia para la enfermedad trofoblástica gestacional

Pauta	Fármaco	Esquema y dosis	Repetición
EMA-CO	Etopósido	100 mg/m^2 i.v. los días 1-2	Cada 2 semanas
	Actinomicina	0,5 mg en inyección intravenosa rápida los días 1-2	
	Metotrexato	100 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida, luego 200 mg/m^2 i.v. durante 12 h el día 1	
	Ácido folínico	15 mg i.m. o v.o. cada 12 h durante 24 h después del metotrexato	
	Vincristina	1 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 8	
	Ciclofosfamida	600 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 8	
EMA-EP	Etopósido*	100 mg/m^2 en inyección i.v. rápida el día 8	
	Cisplatino	80 mg/m^2 i.v. el día 8	

ACT-D, ciclofosfamida y vincristina; EMA-CO, etopósido, metotrexato; EMA-EP, etopósido, metotrexato, actinomicina y cisplatino.
*Igual que la pauta EMA-CO, pero con la sustitución de la vincristina/ciclofosfamida por el etopósido/cisplatino.

Las pacientes con enfermedad de bajo riesgo en estadios II y III también pueden recibir tratamiento con monoquimioterapia de modo parecido al estadio I. Si las pacientes tienen enfermedad de alto riesgo en estadio II o III, recibirán tratamiento con EMA-CO. Si aparece resistencia, el etopósido puede sustituirse por cisplatino el día 8 y la dosis de metotrexato puede aumentarse a 1 g/m^2.

Las pacientes con enfermedad en estadio IV deben recibir tratamiento con poliquimioterapia rigurosa (EMA-CO) y RT y cirugía selectiva. Si la paciente presenta metástasis cerebrales, hay que aumentar la dosis de metotrexato a 1 g/m^2 y administrar RT.

Tras la quimioterapia de elección, no se administra tratamiento adicional mientras las concentraciones de hCG de la paciente sigan disminuyendo. Las pacientes con enfermedad en estadio I, II o III deben ser sometidas a seguimiento después del tratamiento con determinaciones semanales de la hCG hasta que las cifras sean normales durante 3 semanas consecutivas y luego mensualmente durante 12 meses. Las pacientes con enfermedad en estadio IV deben ser sometidas a deter-minaciones semanales de la hCG hasta que las cifras sean normales durante 3 semanas y luego a determinaciones mensuales durante 24 meses. El riesgo de recidiva después de una remisión inicial varía según el estadio de la enfermedad: 2,9% para

el estadio I; 8,3% para el estadio II; 4,2% para el estadio III, y 9,1% para el estadio IV.

Lecturas recomendadas

Cáncer de cuello uterino

Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1383–1389.

Classe JM, Rauch P, Rodier JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol.* 2006;102:523–529.

Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer.* 1998;82:2241–2248.

Dueñas-González A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2009;27:18s.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001;358:781–786.

Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskevaidis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004;93:469–473.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radio-therapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535–540.

Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4626–4633.

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papa-nicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1579–1588.

Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3113–3119.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as

adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18:1606–1613.

Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2804–2810.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144–1153.

Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol.* 1997;67:61–69.

Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest.* 2004;22:368–373.

Smith AE, Sherman ME, Scott DR, et al. Review of the Bethesda system atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer.* 2000;90:201–206.

Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J.* 2003;9:425–432.

Wright TC Jr. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear? *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:313–323.

Tumores de células germinativas de ovario

Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1990;8:715–720.

Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:427–441.

Williams S, Blessings J, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1994;12:701–706.

Cáncer endometrial

Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366:491–505.

Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70:209–262.

Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G, D'Andrea G, Manci N, Rabitti C.

Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in endometrial cancer. *Int J Gyncol Cancer.* 1998;8:1837–1842.

ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9658):137–146.

Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;101:158–167.

Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet.* 2000;355:1404–1411.

DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby GE 4th, Pikaart DP, Ahmad S, Finkler NJ. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):412–417.

Dizon DS. Treatment options of advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2010; 117:373–381.

Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of meges trol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:10–14.

Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004;22:2159–2166.

Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol.* 2008;20(6):463–469.

Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol.* 1994;53:84–92.

Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5337–5342.

Lentz SS. Endocrine therapy of endometrial cancer. *Cancer Treat Res.* 1998;94:89–106. Mariani A, Webb M, Galli L, Podratz K. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;76:348–356.

Mundt AJ, Murphy KT, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Surgery and postoperative radiation therapy in FIGO Stage IIIC endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1154–1160.

Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van Hooff I, Vanderick G. Longitudinal

hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet.* 1998;351:36.
Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: results of the randomized PORTEC-2 trial. 2008 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2008;26.
Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:103–104.
Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:36–44.
Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:261–269.
Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736–1744.
Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):177–185.

Cáncer de ovario

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34–43.
Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):480–490.
Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351:2519–2529.
Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum -resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5180–5186.
Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):301–306.
Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:125–132.
du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference

(GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol.* 2005;16 (Suppl 8):viii7–vii12.

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109:221–227.

Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(2):123–134.

Harter PA, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of perito-neal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1324–1330.

Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1207–1210.

Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc.* 2003;36:9–17.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;17:1331–1338.

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609–1615.

Köbel M, Kalloger S, Santos J, Huntsman DG, Gilks CB, Swenerton KD. Tumor type and substage predict survival in stage I and II ovarian carcinoma: insights and implications. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):50–56.

Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9(3):389–393.

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1–6.

Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361:2099–2106.

Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2009:113(4):775–782.

Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699–4707.

Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol.* 2009;27:18s.

O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:18s.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3194–3200.

Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;351:2489–2497.

Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol.* 2009;27:18s.

Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1682–1691.

Vergote I. Randomized trial comparing primary debulking (PDS) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking (IDS) in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. IGCS Bangkok, October 25th 2008.

Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:1065–1072.

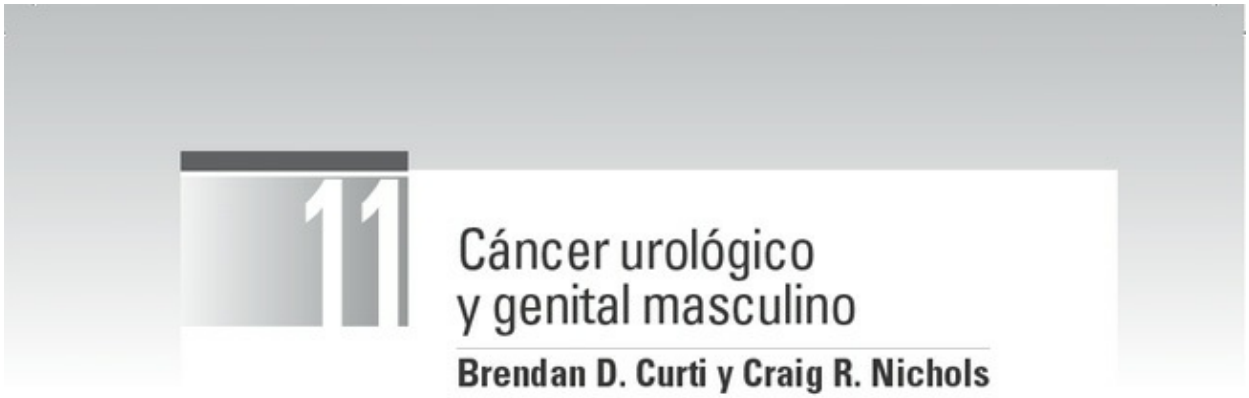
Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(18):6422–6430.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasia. *Semin Oncol.* 2009;36:181–189.

Tumor del estroma o de células de la granulosa

Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr Opin Onc.* 2008;20:560–564.



I. CÁNCER DE LA VEJIGA URINARIA

A. Consideraciones generales y estadificación

Más del 90 % de los pacientes con cáncer de la vejiga urinaria tiene carcinomas de células de transición (CCT). Otros tipos histológicos son el escamoso, el neuroendocrino y el adenocarcinoma. El CCT se clasifica en dos grandes grupos: superficial e invasivo. La biología y la evolución natural de estos dos grupos difieren notablemente. Los principales factores que influyen en la elección del tratamiento y el pronóstico en el cáncer vesical son el estadio (0-IV), el grado histológico (1-3) y la localización del tumor dentro de la vejiga urinaria. La sobreexpresión nuclear del antioncogén p53 y el antígeno de superficie del grupo sanguíneo Lewis X están asociados a un peor pronóstico en el CCT.

La evaluación habitual de un paciente con cáncer invasivo de la vejiga urinaria debe comprender una cistoscopia con anestesia, un estudio con tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis, radiografías de tórax, un hemograma completo y un análisis bioquímico de sangre. La TC de tórax y la gammagrafía ósea también pueden ser útiles cuando se sospecha que puede haber enfermedad en estadio IV. El sistema de estadificación TNM se resume en la tabla 11-1.

B. Enfoque general de tratamiento

1. **Tumores superficiales de escasa malignidad.** Los pacientes con tumores en estadio 0 o I suelen tratarse mediante resección transuretral (RTU) y fulguración para conseguir el control local. Más del 80 % de los pacientes tendrá cáncer vesical recidivante pese a una resección inicial completa. El riesgo de recidiva local puede reducirse con la administración de tratamiento intravesical y el mayor efecto beneficioso se obtiene con la vacuna del bacilo de Calmette y Guérin (BCG). El carcinoma localizado difuso también puede someterse a tratamiento intravesical o cistectomía.
2. **Tumores profundos de gran malignidad.** Los pacientes con enfermedad que invade el músculo (estadio II o III) suelen tratarse mediante cistectomía radical. Puede practicarse una cistectomía parcial en pacientes muy seleccionados que presentan enfermedad focal pequeña bien localizada. También puede contemplarse el uso de radioterapia con intención radical, aunque nunca se ha llevado a cabo una comparación di-recta de los

resultados de la cistectomía radical y la radioterapia. Varios estudios aleatorizados han mostrado una ventaja de supervivencia con la administración de asociaciones farmacológicas que contienen platino antes de la cistectomía radical. Un metaanálisis de diez estudios aleatorizados también reveló una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa a los 5 años para las asociaciones que contenían platino, pero no para la monoterapia con cisplatino. Varios estudios de alcance más reducido sugieren que el tratamiento posquirúrgico conlleva un beneficio comparable al del tratamiento prequirúrgico, pero no existen comparaciones aleatorizadas para determinar cuál es el momento óptimo para la administración de la quimioterapia.

TABLA 11-1 Sistema de estadificación del cáncer de la vejiga urinaria

TX: El tumor primario no puede evaluarse
T0: No hay indicios de tumor primario
Ta: Carcinoma papilar no invasivo
Tis: Carcinoma localizado *(in situ)*
T1: El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial
T2: El tumor invade el músculo
T2a: Superficial (mitad externa)
T2b: Profundo (mitad interna)
T3: El tumor invade la grasa perivesical
T3a: Microscópicamente
T3b: Macroscópicamente (masa extravesical)
T4: El tumor invade cualquiera de los siguientes: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal
T4a: El tumor invade la próstata, el útero o la vagina
T4b: El tumor invade la pared pélvica o la pared abdominal

Clasificación por estadios
Estadio 0: Ta o Tis, N0, M0
Estadio I: T1, N0, M0
Estadio II: T2, N0, M0
Estadio III: T3 o T4a, N0, M0
Estadio IV: T4b, N0, M0; cualquier T, N1 a 3, M0 a 1

Modificada de Edge SB, Byrd DR, Compton CC, y cols. (eds.). *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

3. **Tumores avanzados y metastásicos.** El pronóstico de la enfermedad localmente avanzada y metastásica es malo. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada o recidivas locales puede considerarse el uso de la radioterapia. A los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica puede ofrecérseles quimioterapia sistémica o la participación en un ensayo clínico. Existen indicios de que la quimioterapia puede prolongar la supervivencia y

de que la poliquimioterapia ofrece resultados superiores a la monoterapia.

C. Pautas de tratamiento y evaluación de la respuesta

1. Quimioterapia intravesical

a. Método de administración y seguimiento. El tratamiento intravesical suele administrarse en un volumen de 40 ml a 60 ml mediante una sonda de Foley. A continuación se pinza la sonda y se retiene el fármaco durante 2 h. Este procedimiento da lugar a una alta concentración local en la zona del tumor, y normalmente evita los efectos sistémicos. Los pacientes con tumores vesicales superficiales necesitan control de por vida mediante cistoscopia (en un principio cada 3 meses, luego cada 6 meses y luego cada año) debido a la elevada probabilidad de recidiva incluso con tratamiento intravesical. En los pacientes con carcinoma localizado difuso, hay que confirmar la respuesta mediante biopsia después del tratamiento intravesical y aplicar vigilancia cistoscópica de por vida. Los pacientes con cáncer persistente o recidivante pueden necesitar una cistectomía.

b. Selección de los pacientes para el tratamiento intravesical. Las indicaciones del tratamiento intravesical son:

(1) Prevención de la recidiva en los pacientes con Ta de gran malignidad y lesiones en estadio I tras la RTU.

(2) Prevención de la recidiva o la progresión en los pacientes con dos o más tumores vesicales extirpados antes.

(3) Tratamiento del carcinoma localizado. Normalmente se administra una tanda de instilaciones, seguida de biopsias repetidas. La persistencia del carcinoma localizado es una indicación de tratamiento local más radical con cistectomía o radioterapia definitiva.

El tratamiento intravesical no está indicado en el CCT que invade el músculo.

c. Pautas específicas de tratamiento intravesical

BCG en dosis de 120 mg a la semana durante 6-8 semanas *o*

Tiotepa en dosis de 30 mg a 60 mg a la semana durante 4 a 6 semanas *o*

Mitomicina en dosis de 20 mg a 40 mg a la semana durante 6 a 8 semanas.

Doxorubicina en dosis de 50 mg a 60 mg a la semana durante 6-8 semanas.

d. Selección del tratamiento. El BCG es el fármaco de elección para el tratamiento intravesical. Dos estudios distintos han mostrado que el BCG evita la recidiva en mayor medida que la tiotepa y la doxorubicina. Dos metaanálisis publicados sugieren una recidiva tumoral bastante menor con el BCG en comparación con la mitomicina. Además, el BCG presenta unas tasas de respuesta mayores en el carcinoma localizado.

e. Respuesta al tratamiento. El BCG intravesical reduce la recidiva tumoral en torno al 50 % en los pacientes con enfermedad Ta o T1. La tasa de respuesta completa con el BCG en el carcinoma localizado es del 70 % al

80 % aproximadamente. A pesar de estas tasas de respuesta favorables, el beneficio del tratamiento de mantenimiento con el BCG es polémico y la eficacia del tratamiento intravesical para evitar la progresión a cáncer vesical invasivo o metastásico todavía no está clara.

f. Complicaciones del tratamiento. Todos los fármacos mencionados pueden provocar síntomas de irritación vesical (dolor, tenesmo vesical, hematuria) y reacciones alérgicas. La tiotepa se absorbe de manera sistémica y a veces puede provocar mielosupresión. Esto es infrecuente con la mitomicina y la doxorubicina. En los pacientes que reciben tiotepa, hay que controlar estrechamente el hemograma completo. La mitomicina puede provocar dermatitis en la zona perineal y las manos. A veces, el BCG está asociado a síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, malestar, artralgias y exantema. Las infecciones y la sepsis diseminada por BCG son infrecuentes.

2. **Quimioterapia prequirúrgica.** En los pacientes con CCT que invade el músculo, la poliquimioterapia prequirúrgica que contiene platino puede aumentar la resecabilidad y proporcionar una supervivencia más prolongada en comparación con la cistectomía radical. En algunos centros se prefiere la quimioterapia posquirúrgica porque no retrasa una posible cirugía curativa. Existen pocos estudios aleatorizados de la quimioterapia posquirúrgica tras la cistectomía y no hay ningún estudio de amplio alcance que compare la quimioterapia prequirúrgica con la posquirúrgica.
3. **Cirugía conservadora de la vejiga.** Puede ofrecerse la asociación de quimioterapia y radioterapia a los pacientes con cáncer vesical invasivo del músculo que desean conservar la vejiga urinaria o no son candidatos adecuados para una cistectomía radical. La quimioterapia basada en el cisplatino con radioterapia simultánea aumenta el control local. En torno al 30 % de los pacientes no presenta recidiva al cabo de 5 años de la politerapia para la enfermedad que invade el músculo. La cistectomía de rescate se ha utilizado en algunos pacientes que no consiguen una respuesta completa o que experimentan una recidiva después de someterse a una intervención conservadora de la vejiga. No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen el tratamiento conservador de la vejiga con la cistectomía radical. Los síntomas locales de la radioterapia, como la polaquiuria, la incontinencia y la proctitis, suelen desaparecer, aunque en algunos pacientes pueden persistir. Los candidatos a la cirugía conservadora de la vejiga son pacientes con tumores favorables (p. ej., sin afectación del trígono ni el uréter) o pacientes que no pueden ser some-tidos a una cistectomía radical debido a las comorbilidades.
4. **Quimioterapia sistémica para la enfermedad avanzada**

a. Antineoplásicos y pautas de quimioterapia específicos. Los fármacos con actividad contra el cáncer de la vejiga urinaria comprenden el cisplatino, la gemcitabina, la doxorubicina, la vinblastina, el metotrexato, el pemetrexed, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el carboplatino, el paclitaxel y el docetaxel. El cisplatino es el fármaco más activo en el

CCT. Muchos oncólogos que tratan tumores genitourinarios consideran la pauta de metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (MVAC) como el tratamiento de referencia en el cáncer avanzado de la vejiga urinaria debido al número de estudios que han confirmado la respuesta a este tratamiento. Un estudio que comparó la gemcitabina y el cisplatino (GC) con la MVAC reveló una eficacia comparable, una duración de la respuesta comparable y una menor toxicidad con la pauta GC. En la tabla 11-2 se presentan las pautas específicas.

TABLA 11-2 Poliquimioterapia y fármacos activos en monoterapia para el cáncer de la vejiga urinaria

Pauta de politerapia o fármaco en monoterapia	Dosis y programa de tratamiento
Metotrexato/vinblastina/ doxorubicina/cisplatino	Metotrexato, 30 mg/m^2 i.v. el día 1
	Vinblastina, 3 mg/m^2 i.v. el día 2
	Doxorubicina, 30 mg/m^2 i.v. el día 2
	Cisplatino, 70 mg/m^2 i.v. el día 2 (con suficiente hidratación antes y después de la administración)
	Repetir el metotrexato y la vinblastina los días 15 y 22 si el número de leucocitos > 2000/µl y el número de trombocitos > 50 000/µl
	Hay que repetir las tandas cada 28 días
Gemcitabina/cisplatino	Gemcitabina, 1 000 mg/m^2 i.v. el día 1
	Cisplatino, 70 mg/m^2 el día 2
	Repetir la gemcitabina los días 8 y 15 si el número de leucocitos > 2000/µl y el número de plaquetas > 50000/µl. Hay que repetir las tandas cada 28 días
Carboplatino/gemcitabina	Carboplatino, AUC 5 el día 1
	Gemcitabina, 1 000 mg/m^2 los días 1 y 8
	Las tandas se repiten cada 21 días
Carboplatino/paclitaxel	Carboplatino, AUC 6
	Paclitaxel, 225 mg/m^2
	Las tandas se repiten cada 21 días
Paclitaxel	250 mg/m^2 i.v. durante 24 h cada 21 días

AUC, área bajo la curva; i.v., intravenosa.

b. Respuesta al tratamiento. La MVAC produce una respuesta completa en aproximadamente el 15 % de los pacientes y una respuesta parcial en el 35 %, con una tasa de respuesta global del 50 % en los pacientes con enfermedad metastásica. La mediana de supervivencia es de 14 meses. La toxicidad de la pauta es considerable y es importante seleccionar a los pacientes teniendo muy en cuenta su comorbilidad y su estado general.

La respuesta a la quimioterapia se comprueba mediante la cuantificación periódica de las masas tumorales con la esperanza de que la mayoría de los pacientes que responderán lo hagan dentro de la primera o segunda tanda de tratamiento.

En los pacientes que no toleran la quimioterapia basada en el cisplatino debido a un mal estado general o a insuficiencia renal puede contemplarse el uso de tratamiento basado en el carboplatino. Se ha demostrado la eficacia de las pautas de politerapia que contienen carboplatino, gemcitabina, docetaxel o paclitaxel.

El tratamiento de las histologías distintas del CCT que se originan en la vejiga urinaria es difícil. El tratamiento local debe ser idéntico al del CCT, pero el papel de la quimioterapia es limitado. Las histologías distintas del CCT responden mal a la quimioterapia a excepción de los tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos de la vejiga urinaria suelen tratarse de manera parecida al cáncer de pulmón de células pequeñas, con quimioterapia con cisplatino y etopósido y radioterapia local para la enfermedad limitada a la vejiga. Aunque con la histología neuroendocrina la tasa de respuesta inicial es elevada, la incidencia de la recidiva y la muerte por enfermedad metastásica también es elevada.

c. Complicaciones del tratamiento sistémico. El principal efecto secundario limitante de la dosis de la pauta MVAC es la mielosupresión, que con frecuencia impide la administración de quimioterapia los días 15 y 22. La pauta GC provoca neutrocitopenia y mucositis bastante menores, pero trombocitopenia más grave. El cisplatino puede causar lesión tubular renal, aunque esto suele evitarse con hidratación intensa y reposición hidroelectrolítica. El cisplatino tam bién es muy emetógeno y requiere un tratamiento intenso para reducir las náuseas y vómitos.

d. Seguimiento. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden ser sometidos a una revisión cada pocos meses para comprobar si los síntomas han empeorado o no. Las gammagrafías óseas y las radiografías seriadas son caras y su utilidad es mínima.

II. CÁNCER DE PRÓSTATA

A. Introducción

El carcinoma de la próstata es el segundo cáncer más frecuente en Estados Unidos después del cáncer de piel no melanoma. El incremento de los valores del antígeno prostático específico (PSA) es el signo que lleva al diagnóstico de cáncer de próstata con más frecuencia. Existe una polémica considerable en torno a la utilidad de la detección del PSA porque puede haber cáncer invasivo de próstata con un PSA normal y, a la inversa, muchos hombres con PSA elevado y cáncer de próstata confirmado por biopsia pueden presentar una enfermedad inactiva que no altera la esperanza de vida. Se calcula que en 2009 el número de nuevos diagnósticos de cáncer de próstata fue de 192 000, con más de 27 000 muertes. No obstante, la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata incipiente supera los 10 años. El beneficio del tratamiento quirúrgico o

radioterápico radical de estos pacientes puede depender en gran medida de las comorbilidades en cada caso y de la biología tumoral.

B. Estadificación

Con frecuencia, la estadificación exacta del cáncer de próstata antes de la cirugía definitiva es difícil. Se han publicado numerosos nomogramas del cáncer de próstata que pueden resultar útiles para predecir el estadio anatomopatológico, determinar el resultado del paciente y guiar el tratamiento. Estos nomogramas utilizan el PSA, el estadio clínico (a partir de la exploración física, que consiste en un tacto rectal), el grado de Gleason y el número de cilindros positivos de la biopsia prostática para determinar la posibilidad de enfermedad limitada a la próstata, invasión de las vesículas seminales y afectación ganglionar. El nomograma también calcula la supervivencia sin progresión a los 5 años y la supervivencia global de la prostatectomía radical o la radioterapia externa.

TABLA 11-3 Sistema de estadificación del cáncer de próstata

Estadio T

TX: El tumor primario no puede evaluarse
T0: No hay indicios de tumor primario
T1: Tumor subclínico no palpable ni visible en las pruebas de imagen
T1a: Tumor detectado casualmente en ≤ 5 % del tejido resecado
T1b: Tumor detectado casualmente en > 5 % del tejido resecado
T1c: Tumor detectado por punción biópsica (p. ej., debido a un PSA elevado)
T2: El tumor se limita a la próstata
T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática
T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales

Clasificación por estadios

Estadio I: T1a, N0, M0, G1
Estadio II: T1a, N0, M0, G2 a 4
T1b, c, N0, M0, cualquier G
T2, N0, M0, cualquier G
Estadio III: T3, N0, M0, cualquier G
Estadio IV: T4, N0, M0, cualquier G
Cualquier T, N1 a 3, M0, cualquier G
Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G

La estadificación inicial del cáncer de próstata también puede comprender TC abdominales y pélvicas, radiografías de tórax, gammagrafías óseas, pruebas funcionales hepáticas y determinaciones de la fosfatasa ácida según el PSA inicial, la sospecha clínica de metástasis y los objetivos del paciente respecto al tratamiento. El sistema de estadificación más utilizado es el sistema TNM que se presenta en la tabla 11-3. También se utiliza el sistema modificado de Whitmore-Jewett o el de la American Uro-logic Association (AUA). Los estadios A, B, C y D del sistema de la AUA se corresponden fielmente con los estadios I, II, III y IV del

sistema TNM.

C. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

La selección del tratamiento para el cáncer de próstata es compleja y se basa en la extensión de la enfermedad, en la edad y en el estado médico general del paciente. Aunque existen numerosas tendencias distintas, no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen las modalidades de tratamiento en los pacientes con enfermedad limitada a la próstata.

Con la posible excepción de los pacientes jóvenes (menores de 65 años), el cáncer de próstata en estadio T1a puede someterse a seguimiento sin más tratamiento porque pocos pacientes sufrirán una progresión de la enfermedad. Para otros pacientes con enfermedad limitada a la próstata (T1b, T1c, T2), existen varias opciones de tratamiento. La prostatectomía radical (mediante la técnica perineal o retropúbica tradicional o mediante laparoscopia y/o técnicas robóticas) y la radioterapia externa (mediante radioterapia de intensidad modulada [IMRT], haz de protones u otra técnica moderna de planificación de tratamiento guiada por la imagen) probablemente ofrecen una supervivencia sin enfermedad y una supervi vencia global equivalentes cuando se tienen en cuenta el PSA y el grado de Gleason. También hay que contemplar la observación o el control activo para los pacientes con tumores de escasa malignidad limitados a la próstata. La elección del tratamiento principal debe basarse en el estado general del paciente, los objetivos del tratamiento y los efectos secundarios de cada modalidad de tratamiento. Los efectos secundarios de la prostatectomía radical comprenden los riesgos de la anestesia, la hemorragia, la pérdida de orina y la disfunción eréctil. La diarrea, el tenesmo y la hemorragia rectal son más habituales con la radioterapia. En general, los hombres más jóvenes tienen más probabilidades de ser sometidos a una prostatectomía radical, mientras que los hombres mayores es más probable que reciban radioterapia. Finalmente, la braquiterapia y la criocirugía pueden ser otras opciones para el tratamiento de la enfermedad localizada.

Con frecuencia, los pacientes con tumores en estadio III se tratan con radioterapia. No obstante, los pacientes mayores o con mal estado general pueden ser sometidos a observación, porque la evolución natural del cáncer de próstata puede ser lenta y extenderse durante años más que durante meses. Puede contemplarse la adición de terapia hormonal precoz a la radioterapia en la enfermedad en estadios superiores o en los pacientes con un grado de Gleason 7 o superior. Está estudiándose la adición de quimioterapia basada en el docetaxel en el cáncer de próstata localizado de alto riesgo, pero todavía no se ha demostrado que tenga una ventaja de supervivencia.

D. Tratamiento de la enfermedad metastásica

El tratamiento de elección inicial en los pacientes con enfermedad metastásica es la ablación androgénica. También puede considerarse el uso de la radioterapia para las metástasis localizadas sintomáticas.

1. **Ablación androgénica.** La castración quirúrgica o farmacológica está asociada a una tasa de respuesta global del 75 % en los pacientes con cáncer metastásico de próstata, con una mediana de duración de 18 me ses. Los análogos de la luliberina (LHRH) o la orquiectomía son las principales

opciones de tratamiento y presentan unas tasas de respuesta del PSA o radiológicas equivalentes. Las preferencias del paciente, su comorbilidad y el coste influyen en la elección del tratamiento. Actualmente, no existen buenos marcadores pronósticos de respuesta en la práctica clínica, aunque algunos datos sugieren que los análisis de las células tumorales circulantes (CTC) pueden ser mejores que el PSA a la hora de evaluar la respuesta y el pronóstico.

a. La **orquiectomía** sigue siendo un tratamiento habitual para la enfermedad metastásica porque es relativamente barato y hace innecesarias las inyecciones o la administración diaria de fármacos. Con frecuencia, esta intervención puede practicarse en régimen ambulatorio. No obstante, la mayoría de los pacientes opta por un método no quirúrgico de ablación androgénica.

b. Los **análogos de la LHRH** son péptidos sintéticos que se administran mediante inyección parenteral. Estos fármacos ocupan los receptores de la LHRH en la hipófisis. Inicialmente, la liberación de lutropina (LH) aumenta, lo que provoca el aumento de la concentración sérica de testosterona (y posiblemente una reagudización del tumor). La presencia de una concentración suprafisiológica de un análogo de la LHRH bloquea la liberación pulsátil fisiológica de LH de la hipófisis, lo que provoca el descenso de la testosterona sérica hasta cifras de castración, normalmente al cabo de 2 semanas. Los agonistas de la LHRH más utilizados son:

- Leuprorelina de absorción lenta en dosis de 7,5 mg i.m. al mes o 22,5 mg i.m. cada 3 meses o 30 mg i.m. cada 4 meses.
- Goserelina de absorción lenta en dosis de 3,6 mg s.c. al mes o 10,8 mg s.c. cada 3 meses.

Normalmente, la reagudización del tumor puede evitarse con el uso simultáneo de antiandrógenos. Los inconvenientes de los agonistas de la LHRH en comparación con la castración quirúrgica son la posibilidad de incumplimiento del tratamiento y su elevado coste. En la actualidad, varios ensayos clínicos aleatorizados estudian el posible beneficio de la terapia hormonal intermitente. Los estudios de alcance limitado sugieren unos resultados equivalentes para el cáncer y una mejora de la tolerancia con la administración intermitente.

c. También se ha estudiado la **asociación de análogos de la LHRH y antiandrógenos** (bloqueo androgénico total). Los antiandrógenos sintéticos como la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida compiten con la testosterona en los receptores celulares. Un ensayo clínico aleatorizado de amplio alcance de flutamida administrada tras la orquiectomía no mostró una mejora de la supervivencia. Debido a la ausencia de indicios de beneficio, además del coste y la toxicidad añadidos, el bloqueo androgénico total no se considera un tratamiento inicial habitual en los pacientes con enfermedad metastásica.

d. Estrógenos. El dietilestilbestrol (DES) es eficaz pero no se utiliza con frecuencia porque preocupa la posibilidad de que aparezcan

cardiotoxicidad y tromboflebitis. Históricamente, el DES se ha administrado en una dosis de 3 mg/día a 5 mg/día; no obstante, la dosis de 1 mg/día provoca menos efectos secundarios sin acortar la supervivencia. La ginecomastia dolorosa puede evitarse con la administración de radioterapia superficial (5 cGy) en el tejido mamario antes de iniciar el tratamiento con DES.

e. La **terapia hormonal de segunda línea** presenta una baja tasa de respuesta (inferior al 20 %) y la mediana de duración de la respuesta es de 4 meses. La terapia hormonal inicial debe prolongarse para mantener las cifras de castración de testosterona. El tratamiento de segunda línea comprende la adición de antiandrógenos, estrógenos, ketoconazol y gestágenos. Los pacientes que inicialmente recibieron politerapia a veces responden a la retirada del antiandrógeno. Hay que contemplar esta posibilidad antes de proceder a la administración de tratamientos más tóxicos.

2. Quimioterapia antineoplásica. En los pacientes que sufren una recidiva con la ablación androgénica o en los que no responden a este tratamiento, puede considerarse el uso de quimioterapia antineoplásica. Los ensayos clínicos de quimioterapia realizados antes de 2000 no mostraron beneficios claros y provocaron una toxicidad considerable en los hombres que tenían una reserva de médula ósea reducida debido a múltiples tandas de radioterapia paliativa. Los estudios más recientes de la quimioterapia con mitoxantrona y docetaxel han mostrado ciertos beneficios clínicos.

a. Mitoxantrona

- Mitoxantrona 12 mg/m^2 cada 3 semanas y
- Prednisona 5 mg 2 veces al día.

Esta pauta puso de manifiesto una mejora del control del do lor y una reducción de la necesidad de analgésicos en comparación con los pacientes tratados sólo con prednisona en un ensayo clínico aleatorizado, sin una mejora de la supervivencia global. Esta pauta sigue utilizándose y acarrea relativamente pocos efectos secundarios.

b. Quimioterapia con docetaxel. Dos ensayos clínicos aleatorizados de amplio alcance de quimioterapia basada en el docetaxel fueron los primeros en poner de manifiesto una ventaja de supervivencia frente a la mitoxantrona y la prednisona. La mediana de la ventaja de supervivencia es moderada (unos 3 meses); no obstante, un mayor porcentaje de pacientes sigue vivo al cabo de 1, 2 y 3 años tras la quimioterapia con docetaxel en comparación con la mitoxantrona o los mejores cuidados complementarios.

- Docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 cada 3 semanas y prednisona en dosis de 5 mg 2 veces al día *o*
- Docetaxel 60 mg/m^2 por vía intravenosa (i.v.) el día 2 y estramus-tina 280 mg dos veces al día v.o. los días 1 a 5 y prednisona en dosis de 5 mg 2 veces al día en tandas de 3 semanas.

Actualmente la monoterapia con docetaxel es la pauta más habitual

para el cáncer de próstata resistente a la castración en los hombres que tienen un buen estado funcional. Muchos estudios de fase II y III están analizando el docetaxel en asociación con otros biofármacos como el atrasentán, el dasatinib y el AT-101. No existe ninguna pauta de rescate de referencia tras la quimioterapia con docetaxel. Hay que ofrecer la participación en ensayos clínicos a los pacientes que presentan un buen estado funcional.

3. **Tratamiento con vacunas.** Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la primera vacuna terapéutica para el cáncer de próstata, sipuleucel-T. Esta vacuna está indicada en los pacientes con cáncer de próstata metastásica hormonorresistente sintomático o mínimamente sintomático. El fármaco es una vacuna de células dendríticas (CD) autólogas que se obtiene de las células del paciente y se pulsa con el antígeno fosfatasa ácida prostática en presencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Se administra en una dosis que contiene un mínimo de 50 millones de CD pulsadas en tres dosis con unas 2 semanas de diferencia entre las dosis.
4. **Evaluación de la respuesta.** Puede utilizarse el PSA, el alivio del dolor óseo y la respuesta radiológica para determinar la respuesta al tratamiento. Hay que tener cuidado al interpretar las gammagrafías óseas para distinguir entre el hueso en fase de consolidación (que puede revelar una mayor captación de radiofármaco) y el cáncer progresivo.
5. **Complicaciones del tratamiento.** Todos los tratamientos de ablación androgénica provocarán disfunción sexual, incluidas impotencia y disminución de la libido. Rara vez, la orquiectomía puede verse complicada por una infección local o un hematoma. Los análogos de la LHRH pueden causar la reagudización inicial de la enfermedad y con frecuencia se asocian a síntomas vasomotores («sofocos»). La ablación androgénica también puede causar diarrea, osteoporosis y disfunción hepática. Los estrógenos se asocian a enfermedad tromboembólica, retención de líquidos y cardiopatía. Los efectos secundarios de la quimioterapia comprenden náuseas y vómitos, mucositis, mielosupresión, neuropatía periférica, alteraciones tegumentarias, reacciones a la infusión y alopecia.
6. **Seguimiento.** Los pacientes tratados con prostatectomía radical pueden ser sometidos a seguimiento con la determinación del PSA cada 3 a 6 meses. En los pacientes con una concentración creciente de PSA, indicios de recidiva local y ausencia de indicios de enfermedad metastásica, puede contemplarse el uso de radioterapia de rescate en el lecho prostático. En algunos pacientes, puede valorarse el tratamiento con bisfosfonatos. La osteoporosis es una complicación de la privación androgénica que puede mejorar con tratamiento. La administración mensual con bisfosfonatos i.v., en concreto de ácido zoledrónico, puede reducir la incidencia de complicaciones óseas como fracturas patológicas en los pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata.

III. CÁNCER TESTICULAR (TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS)

A. Generalidades

Aunque las neoplasias primarias de los testículos pueden originarse en las células de Leydig o Sertoli, más del 95 % de los tumores testiculares malignos tiene su origen en las células germinativas o espermatogénicas. Los tumores de células germinativas (TCG) son infrecuentes y representan el 1 % de los tumores malignos en los hombres. No obstante, son importantes porque constituyen el tumor sólido más frecuente en los hombres jóvenes y por su alto grado de curabilidad. Con la introducción de la quimioterapia basada en el cisplatino, los marcadores tumorales exactos y las técnicas quirúrgicas radicales, las tasas de curación global para los pacientes con enfermedad diseminada sobrepasan el 90 % y los pacientes con enfermedad en estadios iniciales casi siempre se recuperan. El TCG también es uno de los pocos tumores sólidos en los que la quimioterapia de rescate puede ser curativa.

B. Histología

Los TCG se clasifican en seminomatosos o no seminomatosos (que comprenden distintas histologías, como el carcinoma de células embrionarias, el coriocarcinoma y los tumores del saco vitelino). El seminoma puro representa el 40 % de los TCG. Aunque pueden observarse aumentos leves de la subunidad β de la coriogonadotropina humana (hCG), el seminoma puro nunca está asociado a una elevación de la α-fetoproteína (AFP). Los TCG no seminomatosos pueden provocar una elevación de la hCG, la AFP o ambas.

C. Estadificación

El proceso de estadificación anterior al tratamiento debe comprender la determinación de marcadores tumorales séricos (AFP, hCG) y una TC abdominal y torácica. Sólo se llevarán a cabo otros procedimientos radiológicos si los síntomas o la exploración física así lo exigen.

1. **Estadio I.** Tumor limitado a los testículos con o sin afectación del cordón espermático o del epidídimo.
2. **Estadio II.** Tumor con metástasis limitadas a los ganglios linfáticos retroperitoneales (IIA, cinco o menos ganglios linfáticos, todos ≤ 2 cm; IIB, más de cinco ganglios linfáticos o cualquier ganglio > 2-5 cm; IIC, cualquier masa ganglionar > 5 cm).
3. **Estadio III.** Diseminación tumoral más allá de los ganglios linfáticos retroperitoneales.

D. Estrategias de tratamiento y tratamiento en situaciones específicas

La estrategia de tratamiento en el paciente con cáncer testicular depende de la histología del tumor y del estadio clínico o patológico de la enfermedad.

1. **Seminoma**
   a. **Estadio clínico I.** Más del 75 % de los pacientes con seminoma testicular solicita tratamiento con la enfermedad en sus estadios iniciales y con frecuencia basta una orquiectomía para curarlo. El antiguo paradigma de la radioterapia posquirúrgica se está sustituyendo rápidamente por la vigilancia activa para la enfermedad en estadio clínico I. Tanto las directrices de consenso europeas como canadienses citan la vigilancia activa como la principal alternativa para la enfermedad en estadio clínico

I, y esta práctica está adoptán-dose rápidamente en Estados Unidos. Las directrices precisas para la vigilancia con pruebas de imagen están en evolución, pero las recomendaciones actuales van desde tan sólo dos TC durante los primeros 2 años hasta pautas mucho más intensivas que comportan estudios de imagen frecuentes y durante un período prolongado. Las pautas que están diseñándose en el Oregon/British Columbia Testicular Cancer Consortium comprenden 4 TC (6 meses, 1 año, 18 meses y 30 meses), basándose en parte en la mediana hasta la recidiva (13 meses). La radioterapia posquirúrgica o la consideración del carboplatino posquirúrgico debe reservarse para las circunstancias poco frecuentes.

b. Estadio II. El tratamiento tradicional del pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad en estadio II depende del volumen tumoral. Con frecuencia, en los pacientes con enfermedad retroperitoneal de bajo volumen (enfermedad en estadio IIA) se administra radioterapia en dosis ligeramente mayores que las que se administran en el tratamiento posquirúrgico (3 000-3 500 cGy) y la quimioterapia se reserva para el 20 % de pacientes que sufren una recidiva tras la radioterapia. En los pacientes con enfermedad voluminosa (> 5 cm) se administra poliquimioterapia (normalmente bleomicina, etopósido y cisplatino [BEP] × 3 o etopósido y cisplatino [EP] × 4, tal como se describe a continuación para los tumores no seminomatosos), con unas expectativas de curación muy elevadas.

2. Tumores no seminomatosos

a. Enfermedad en estadio I. La opción preferida actualmente en estos pacientes es la vigilancia sin linfadenectomía retroperitoneal (LRP). Puesto que el 30 % de los casos acaban sufriendo una recidiva, los pacientes tienen que ser sometidos a un seguimiento atento con determinación de marcadores séricos, exploración y TC abdominales intercaladas. La mayoría de los pacientes que sufrirán una recidiva lo harán en los primeros 2 años. Históricamente, estos pacientes se han estadificado según la anatomía patológica y se han tratado con una LRP. Los casos de enfermedad en estadio I confirmada por anatomía patológica no necesitan más tratamiento porque sólo recae aproximadamente un 10 % de pacientes. En alrededor del 25 % de ellos, se observa que la enfermedad en estad**í** o clínico I es enfermedad en estadio II según la anatomía patológica en el momento de la LRP (v. sección siguiente para el tratamiento de estos pacientes). La principal complicación de la LRP ha sido la eyaculación retrógrada con esterilidad subsiguiente, aunque esta complicación es infrecuente en los centros con experiencia que practican intervenciones conservadoras de nervios.

b. Enfermedad en estadio II. Los pacientes con indicios radiológicos claros de enfermedad en estadio II y marcadores séricos elevados deben tratarse principalmente con quimioterapia. Si los ganglios linfáticos son equívocos y los marcadores son negativos, puede considerarse una LRP o

la observación estrecha con TC repetidas para documentar el crecimiento del tumor. Los pacientes con enfermedad en estadio II confirmada por anatomía patológica y completamente extirpada presentan una tasa de recidiva de alrededor del 30 %. Los pacientes con enfermedad en estadio anatomopatológico II completamente extirpada pueden tratarse con dos tandas de quimioterapia posquirúrgica después de la LRP o someterse a seguimiento estrecho y recibir quimioterapia si presentan una recidiva.

c. Enfermedad en estadio III. Aproximadamente el 30 % de los pacientes solicita tratamiento con enfermedad en estadio III. La localización más frecuente es el pulmón, pero también puede haber metástasis en el hígado, los huesos y el cerebro. Estos pacientes se clasifican adicionalmente como pacientes de riesgo bajo, intermedio o alto a partir de la localización primaria, el nivel de incremento de los marcadores y la afectación cerebral, hepática u ósea. Se ha establecido una clasificación pronóstica internacional de los tumores de células germinativas a partir de un análisis retrospectivo de más de 5000 pacientes con TCG metastásicos. Según la International Germ Cell Cancer Consensus Classification, los pacientes de alto riesgo (mal pronóstico) comprenden los que presentan:

- Localización primaria mediastínica *o*
- Metástasis viscerales no pulmonares (p. ej., hígado, huesos y cerebro) *o*
- Aumento de la AFP superior a 10000 ng/ml, hCG de más de 10000 ng/ml o lactato deshidrogenasa (LDH) mayor de 10 × límite superior de la normalidad (LSN).

Los pacientes con tumores no seminomatosos sin metástasis primarias mediastínicas o viscerales no pulmonares:

- Tienen un buen pronóstico con una AFP inferior a 1000 ng/ml, una hCG de menos de 1000 ng/ml y una LDH inferior a 1,5 × LSN;
- Tienen un pronóstico intermedio si cualquiera de los marcadores se halla en el intervalo intermedio (AFP, 1000-10000 ng/ml; hCG, 1000-10000 ng/ml y LDH, 1,5-10 × LSN).

d. Tratamiento recomendado. Todos los pacientes con enfermedad en estadio II o III que necesitan quimioterapia deben recibir quimioterapia basada en el cisplatino, de la siguiente manera:

BEP

- Cisplatino en dosis de 20 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 a 5 *y*
- Etopósido en dosis de 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 *y*
- Bleomicina a razón de 30 U en inyección intravenosa rápida a la semana los días 1, 8 y 15.
- Repetir cada 21 días independientemente del hemograma durante dos tandas (tratamiento posquirúrgico), tres tandas (pacientes de bajo riesgo) o cuatro tandas (pacientes de riesgo intermedio o alto).

Si el paciente tiene fiebre asociada a neutrocitopenia, administrar la siguiente tanda en las mismas dosis, seguida de inyecciones subcutáneas

diarias de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) o de una dosis única de pegfilgrastim. Otras pautas de quimioterapia como etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP) no han mejorado el resultado y son más tóxicas. La sustitución del cisplatino por el carboplatino da peores resultados y no debe utilizarse.

e. Cirugía para la enfermedad residual. Los pacientes que presentan una respuesta completa a la quimioterapia deben someterse a seguimiento y no necesitan más tratamiento. Los pacientes cuyas concentraciones de marcadores se normalizan pero que no alcanzan una respuesta radiológica completa deben someterse a una resección quirúrgica completa de la enfermedad residual. Si el material extirpado revela sólo teratoma, necrosis o fibrosis, entonces no es necesario más tratamiento y el paciente será sometido a seguimiento. Si en la muestra extirpada hay carcinoma, el paciente recibirá dos tandas más de quimioterapia basada en el cisplatino (cisplatino y etopósido).

f. Seguimiento. La mayoría de los pacientes que sufren una recidiva lo hacen en los 2 primeros años, aunque ocurren recidivas tardías. En general, hay que controlar a los pacientes con una exploración física, estudios radiológicos de tórax y determinaciones de los marcadores séricos cada 2 meses durante el primer año y cada 4 meses durante el segundo año. Luego, el seguimiento tiene que realizarse aproximadamente cada 6 meses durante el tercer y cuarto año, y anualmente a partir de entonces. Puesto que pueden aparecer tumores en el testículo contralateral, hay que enseñar a los pacientes cómo realizar la autoexploración testicular.

E. Quimioterapia de rescate

1. **Tratamiento en dosis clásicas**. Lospacientes que responden a la quimioterapia de primera línea y luego sufren una recidiva todavía pueden curarse con pautas de rescate como VIP o TIP.

VIP

- Vinblastina en dosis de 0,11 mg/kg (4,1 mg/m^2) en inyección intravenosarápida los días 1 y 2 *e*
- Ifosfamida en dosis de 1,2 g/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 a 5 *y*
- Cisplatino en dosis de 20 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 a 5

TIP

- Paclitaxel en dosis de 250 mg/m^2 en infusión continua durante 24 h el día 1
- Ifosfamida en dosis de 1,5 g/m^2 i.v. los días 2 a 5
- Cisplatino en dosis de 25 mg/m^2 i.v. los días 2 a 5

Repetir cada 21 días durante cuatro tandas. Si persiste cualquier anomalía radiológica tras la quimioterapia de rescate, hay que plantearse la posibilidad de una resección quirúrgica.

2. **Quimioterapia en altas dosis con autotrasplante de hemocitoblastos.** En los pacientes que necesitan quimioterapia de rescate hay que considerar la quimioterapia en altas dosis con carboplatino y etopósido

con o sin ciclofosfamida o ifosfamida seguida de un autotrasplante de hemocitoblastos (ATH). En términos generales, aproximadamente del 15 % al 25 % de estos pacientes sobrevive a largo plazo. El papel del ATH en el tratamiento inicial de rescate todavía se está estudiando. Los pacientes con respuesta incompleta, marcadores elevados, enfermedad de alto volumen y recidiva tardía pueden ser los mejores candidatos para el ATH inicial de rescate.

F. Pronóstico

Con estas estrategias, la tasa de curación global para los pacientes con enfermedad en estadio I es superior al 98 %, con enfermedad en estadio II, de más del 95 % y con enfermedad en estadio III, supera el 80 %.

G. Complicaciones del tratamiento

Puesto que los pacientes se curan, los efectos secundarios a corto y largo plazo tienen una importancia considerable. Los efectos secundarios a corto plazo de las pautas de quimioterapia descritas comprenden náuseas y vómitos, mielosupresión, toxicidad renal y cistitis hemorrágica. Las principales morbilidades a largo plazo comprenden esterilidad, fibrosis pulmonar y un riesgo pequeño, pero claro, de leucemia secundaria.

H. Tumores de células germinativas del mediastino y otras localizaciones de la línea media

Los TCG pueden originarse en distintas estructuras de la línea media, entre ellas el retroperitoneo, el mediastino y la glándula pineal. Todos los pacientes con TCG en estas localizaciones deben ser sometidos a una ecografía de los testículos para descartar un tumor primario oculto. Los TCG mediastínicos no seminomatosos están asociados al síndrome de Klinefelter y a neoplasias hematológicas malignas infrecuentes (en particular la leucemia megacariocítica aguda). Los seminomas mediastínicos pequeños pueden tratarse con radioterapia sola. Los tumores extendidos o los no seminomatosos deben tratarse con cuatro tandas de la pauta quimioterápica BEP. La quimioterapia de rescate (incluido el autotrasplante de médula ósea) en los pacientes con TCG mediastínicos no seminomatosos es ineficaz.

IV. CÁNCER DE PENE

A. Consideraciones generales

El cáncer de pene es infrecuente en Canadá y Estados Unidos, pero constituye un problema de salud importante en muchos países en desarrollo. Estos tumores casi siempre se originan en las células escamosas y están asociados a la presencia del prepucio y a una mala higiene. Habitual-mente, estos tumores se presentan como una masa o una úlcera en el prepucio o el glande que no cicatriza. El tratamiento más habitual es la escisión quirúrgica amplia o la penectomía, según el tamaño y la localización de la lesión. La linfadenectomía inguinal profiláctica está indicada en algunos subgrupos de pacientes. La radioterapia también puede proporcionar control local, especialmente con los tumores pequeños. No obstante, la recidiva local puede alcanzar el 30 % y la cirugía todavía se considera el tratamiento de referencia, sobre todo para los tumores grandes.

B. Quimioterapia para la enfermedad sistémica

Los fármacos activos en monoterapia comprenden la bleomicina, el cisplatino y el metotrexato, con unas tasas de respuesta del 20 % al 50 %. La poliquimioterapia se traduce en unas altas tasas de respuesta, pero no se sabe si la supervivencia mejora con respecto a la monoterapia. Una pauta razonable es cisplatino en dosis de 100 mg/m^2 el día 1 con fluorouracilo en dosis de 1000 mg/m^2 y día en infusión continua los días 1 a 4. Las tandas pueden repetirse cada 21 días.

Lecturas recomendadas

Testículos

Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(19): 3346–3351.

Bosl GJ, Motzer RJ Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997;337:242–254.

International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:594–603.

Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998;16: 2500–2504.

Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(2): 702–706.

Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987;316:1435– 1440.

Vejiga urinaria

Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003;361:1927– 1934.

Grossman HG, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:859–866.

Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1995;13:1404–1408.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette–Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med.* 1991;325:1205–1209.

Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative

group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1066–1073.

Okeke AA, Probert JL, Gillatt DA, et al. Is intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer still justified? *BJU Int.* 2005;96:763–767.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;17:3068–3077.

Próstata

Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977–1984.

Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(15): 1036–1042.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:1781–1788.

Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of PSA clinical stage and Gleason score to predict pathology in men with localized prostate cancer: a multiinstitutional update. *JAMA.* 1997;277:1445–1451.

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14:1756–1764.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med.* 2004;351:1502–1512.

Cáncer de pene

Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol.* 2003;170:359–365.

Kroon BK, Horenblas S, Nieweg O. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89:43–50.

12 Cáncer renal

Mark T. Andolina, Colleen Darnell y Olivier Rixe

I. CARCINOMA RENAL

La mejor comprensión del carcinoma renal ha llevado a avances en el tratamiento farmacológico y a innovaciones en el tratamiento quirúrgico. Los tumores de menos de 4 cm y determinados tumores de 4 cm a 7 cm, que antes se trataban mediante nefrectomía radical abierta, ahora se tratan con nefrectomía parcial laparoscópica con unos resultados oncológicos parecidos. Además de los avances quirúrgicos, en los últimos 5 años han aparecido abundantes fármacos biológicos y dirigidos con actividad en el carcinoma renal.

A. Histopatología

El carcinoma renal de células claras, un adenocarcinoma que se origina en los túbulos contorneados proximales (TCP), representa el 85 % de los tumores renales primarios malignos. La inactivación o deleción del gen de Von Hippel-Lindau (VHL) en el cromosoma 3p se asocia a un aumento de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y se observa en el 50 % al 60 % de los carcinomas renales de células claras esporádicos. Se cree que el VEGF estimula la proliferación de nuevos vasos sanguíneos que suele observarse en el cáncer renal de células claras y sus metástasis.

Los carcinomas papilares representan el 10 % y también se originan en los TCP, pero son distintos de los carcinomas de células claras, con frecuencia son multifocales y a menudo se dan con múltiples anomalías genéticas. Los carcinomas papilares se subdividen en dos tipos según la anatomía patológica, la expresión génica y el pronóstico. Los de tipo I suelen ser de menor malignidad en el momento del diagnóstico y confieren un mejor pronóstico, mientras que los de tipo II suelen ser de mayor malignidad y tienen un peor pronóstico. El 5 % restante de carcinomas renales comprende oncocitomas (adenocarcinomas bien diferenciados) y carcinomas cromófobos y de células de transición. El tumor de Wilms (nefroblastoma) se observa sobre todo en la infancia.

El sistema de estadificación para el carcinoma renal más ampliamente utilizado y predictivo es el Fuhrman Nuclear Grade.

B. Epidemiología

El cáncer renal figura entre las 10 neoplasias malignas más frecuentes del mundo.

En 2009, más de 57 000 estadounidenses fueron diagnosticados de cáncer renal, lo que supone un incremento respecto a los aproximadamente 36 000 de 2006. Los hombres representan el 60 % de los diagnósticos y los afroamericanos presentan la mayor tasa de cualquier grupo étnico. Se estimó que en 2010 cerca de 13 000 pacientes murieron de cáncer de riñón.

C. Factores de riesgo

En general, el consumo de cigarrillos duplica más o menos el riesgo de cáncer renal, con un mayor riesgo dependiente de la dosis en los fumadores empedernidos. En torno al 30 % de los hombres y el 25 % de las mujeres con cáncer renal tienen antecedentes de tabaquismo. La exposición industrial al cadmio, al amianto y a los productos derivados del petróleo, así como la ingesta de fenacetina (fármaco para la nefropatía por analgésicos), se han asociado a un mayor riesgo. Otros factores de menor riesgo son la poliquistosis renal adquirida, la nefropatía terminal en pacientes hemodializados, la obesidad y la hipertensión arterial. Varias enfermedades hereditarias predisponen a los pacientes a presentar cáncer renal. En particular, la enfermedad de VHL, una afección hereditaria autosómica dominante que implica la mutación en el gen supresor de tumores *VHL,* predispone a los pacientes a varias neoplasias, entre ellas el carcinoma renal de histología de células claras. La mutación del gen *VHL* produce una sobreexpresión del VEGF que causa alteraciones en la angiogenia que y que provocan la formación de tumores. El gen *VHL* también está mutado en un elevado número de carcinomas renales esporádicos o no hereditarios.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es un trastorno autosómico dominante que se asocia a los fibrofoliculomas (tumores benignos de los folículos pilosos), los quistes pulmonares y las neoplasias renales malignas, sobre todo de histología cromófoba u oncocitoma o un híbrido de los dos subtipos. El síndrome de BHD está causado por una mutación de la línea germinativa en el oncogén *BHD,* que codifica una nueva proteína, la foliculina, cuya función se desconoce.

D. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas más habituales del cáncer renal comprenden: hematuria (56 % de los pacientes), dolor en fosa lumbar (38 %), masa abdominal (36 %), pérdida de peso (27 %) y fiebre (11 %). No obstante, la tríada clásica de hematuria, dolor en fosa lumbar y masa abdominal aparece en menos del 20 % de los pacientes y muchos son asintomáticos hasta que la enfermedad se encuentra en un estado avanzado. El 25 % de las neoplasias renales malignas se detecta fortuitamente en radiografías y el 30 % de los pacientes tendrá metástasis en el momento del diagnóstico. Las localizaciones metastásicas habituales son los pulmones (75 %), las partes blandas (36 %), los huesos (20 %) y el hígado (18 %); con frecuencia, las metástasis cerebrales son una manifestación tardía. Aparece hipercalcemia en hasta el 20 % de los pacientes pese a la ausencia de metástasis óseas, relacionada con la producción ectópica de paratirina (PTH, hormona paratiroidea), factor activador de los osteoclastos o factor de necrosis tumoral. Se ha descrito eritrocitosis a causa de un exceso de producción de eritropoyetina en el 3 % de los pacientes. La producción ectópica de otras hormonas, entre ellas la renina y el glucagón, provoca las manifestaciones clínicas de hipertensión arterial e hiperglucemia,

respectivamente. El síndrome de Stauffer, que se detecta en hasta el 20 % de los pacientes, es una disfunción hepática asociada al aumento de la fosfatasa alcalina, las transaminasas y el tiempo de tromboplastina parcial activado, y a hepatomegalia en ausencia de metástasis hepáticas.

TABLA 12-1 Estadificación y pronóstico del cáncer renal

Estadio	Manifestaciones clínicas	TNM	Supervivencia a los 5 años (%)
I	Tumor ≤ 7 cm limitado al riñón	T1, N0, M0	81
II	Tumor > 7 cm limitado al riñón	T2, N0, M0	74
III	Tumor que se extiende a las venas principales o los tejidos periféricos pero no a la glándula suprarrenal ipsolateral ni fuera de la fascia de Gerota, o con metástasis en los ganglios linfáticos regionales	T3, N0, M0 o T1-3, N1, M0	53
IV	Tumor que se extiende fuera de la fascia de Gerota, incluida la glándula suprarrenal ipsolateral o metástasis a distancia	T4, cualquier N, M0 o cualquier T, cualquier N, M1	10

Modificada de Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer, 2010.

E. Estadificación

Tradicionalmente los carcinomas renales se estadifican mediante el sistema TNM (tabla 12-1). Otros sistemas pronósticos más recientes son el sistema de estadificación integrada de la University of California, Los Angeles (UISS) y el sistema del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). El UISS (tabla 12-2), que es más preciso para los tumores localizados, tiene en cuenta la clasificación TNM, el grado de Fuhrman y el estado general del Eastern Cooperative Oncology Group, y clasifica a los pacientes en las categorías de riesgo bajo, intermedio o alto. El sistema del MSKCC (tabla 12-3) para la enfermedad avanzada comprende el estado general según el índice de Karnofsky, el aumento de las concentraciones de LDH, la anemia, la hipercalciemia y la ausencia de nefrectomía anterior, y clasifica a los pacientes en los grupos de riesgo bajo, intermedio o alto.

TABLA 12-2 Sistema de estadificación UISS para los pacientes con enfermedad localizada

Riesgo según el UISS	Estadio T	Grado de Fuhrman	EG según el ECOG	Supervivencia a los 2 años (%)
Bajo (I)	T1	1-2	0	96
Intermedio (III)		Ni alto ni bajo		66
Alto (V)	T3	2-4	≥ 1	9
	T4	1-4	Cualquiera	

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EG, estado general.
Riesgo de recidiva tras la nefrectomía. Se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen con mayor frecuencia en los grupos de riesgo intermedio y alto. También hay dos categorías intermedias: II y IV.

TABLA 12-3 Sistema de estratificación del riesgo del MSKCC para la enfermedad metastásica

Factores de riesgo	Número de riesgos	Supervivencia a los 2 años (%)
Sin nefrectomía previa	0	45
IK < 80		
Hb < normal	1-2	18
Calcio > normal		
LDH > normal	3-5	3

Hb, hemoglobina; IK, índice de Karnofsky; LDH, lactato deshidrogenasa.

F. Consideraciones sobre el tratamiento

1. **Enfermedad localizada.** La mayoría de los pacientes que llega a la consulta presenta enfermedad localizada. La nefrectomía parcial laparoscópica se ha convertido en el tratamiento de elección. Practicada por primera vez en 1990, se asocia a menos dolor postoperatorio, un menor tiempo de recuperación y una menor morbilidad global. La nefrectomía radical, que implica la extirpación de la grasa perinéfrica y de los ganglios linfáticos regionales, está indicada en los tumores mayores de 7 cm que afectan a la pelvis renal. La mayoría de los pacientes quirúrgicos que presentan enfermedad limitada se curan. Actualmente, no existe ninguna recomendación para el tratamiento posquirúrgico, aunque hay ensayos clínicos abiertos que están investigando el papel del tratamiento farmacológico posquirúrgico (v. exposición posterior). La radioterapia posquirúrgica no mejora la supervivencia, ya que el carcinoma renal es relativamente radiorresistente.
2. **Enfermedad metastásica.** Para los pacientes con metástasis solitaria en el momento de la presentación o de la recidiva, la extirpación quirúrgica de los focos metastásicos a veces puede ser curativa. Se ha demostrado que la nefrectomía citorreductora mejora la supervivencia y está indicada en los

pacientes con un buen estado general, sin metástasis cerebrales y sin enfermedad extrarrenal de evolución rápida. Para el carcinoma renal metastásico inoperable se administra tratamiento dirigido contra dianas moleculares, tratamiento antiangiógeno e inmunoterapia (v. exposición posterior). No se ha demostrado que la terapia hormonal ni la quimioterapia mejoren la supervivencia en los pacientes con cáncer renal metastásico de histología de células claras. Algunos pacientes con carcinoma renal que no es de células claras responden a la quimioterapia.

G. Pautas de tratamiento

1. Inmunoterapia

a. La **interleucina 2** (IL-2; aldesleucina) ejerce sus efectos antitumorales mediante la activación de los linfocitos del paciente, en particular los que son CD56+, convirtiéndolos en linfocitos citolíticos activados por linfocinas. El tratamiento con IL-2 sólo se traduce en unas tasas de respuesta global de hasta el 20 %, que comprenden super-vivientes a largo plazo. Hay una gran variedad de dosis y pautas de IL-2, pero los datos recientes de ensayos clínicos aleatorizados revelan que el tratamiento mediante inyección intravenosa rápida en dosis elevadas (v. cap. 33) tiene más probabilidades de llevar a respuestas completas y remisiones a largo plazo que el tratamiento ambulatorio administrado por vía subcutánea. El tratamiento mediante inyección intravenosa rápida en altas dosis es sumamente tóxico y se asocia al síndrome de extravasación capilar (que consiste en hipotensión arterial, retención de líquidos, hipoperfusión renal y hepática y edema pulmonar), y exige atención hospitalaria prestada por personal con experiencia. El tratamiento con IL-2 mediante inyección intravenosa rápida en altas dosis sigue siendo una opción para pacientes seleccionados de bajo riesgo.

b. El **interferón** produce unas tasas de respuesta de aproximadamente el 10 %. Se han utilizando numerosas dosis y pautas de tratamiento. Un ejemplo representativo son 5 millones UI/m^2 s.c. tres veces por semana. La mediana de duración de la respuesta oscila entre 6 y 12 meses, según el estudio. La respuesta se correlaciona con un ín-dice de Karnofsky superior al 80 % y la nefrectomía previa. En la actualidad, el interferón apenas se utiliza como consecuencia de la eficacia probada de los fármacos dirigidos contra dianas mole culares.

2. Fármacos dirigidos contra dianas moleculares: inhibidores del VEGF

a. El **sunitinib** es un inhibidor de múltiples cinasas que interfiere en todos los receptores para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*). La pauta de administración habitual son 50 mg/día v.o. durante 4 semanas seguidos de un descanso de 2 semanas. Se han comunicado unas tasas de respuesta parcial de hasta el 40 % con una mediana hasta la progresión de la enfermedad superior a 8 meses. La supervivencia global con el tratamiento de primera línea con sunitinib es

de 26,4 meses.

b. El **sorafenib** es otro inhibidor de la tirosina cinasa, que se ha demostrado que en una dosis de 400 mg v.o. 2 veces al día mejora la supervivencia sin progresión frente al placebo (24 semanas frente a 12 semanas) tras el fracaso de las citocinas.

c. El **bevacizumab,** un anticuerpo anti-VEGF, tiene unas tasas de respuesta del 10 % y algunos pacientes presentan intervalos sin progresión de hasta 5 años. Se han utilizado dosis de hasta 10 mg/kg i.v. cada 2 semanas. Los ensayos clínicos de este fármaco se llevaron a cabo en asociación con el interferón y pusieron de manifiesto una mejora de la supervivencia global. La actividad del bevacizumab en monoterapia no se conoce bien, lo que llevó a la aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de la asociación en los pacientes con carcinoma renal metastásico.

d. El **pazopanib,** un inhibidor múltiple del VEGF y PDGFR, es el último compuesto biológico que ha demostrado poseer actividad en el carcinoma renal. Es el último biofármaco aprobado por la FDA para el carcinoma renal avanzado. La pauta posológica habitual es:

1. 800 mg/día v.o. sin alimentos.

2. 200 mg/día v.o. sin alimentos, si hay afectación hepática mode-rada.

3. 400 mg o menos v.o. si no pueden evitarse los inhibidores potentes del CYP3A4, ya que se metaboliza principalmente por enzimas.

La tasa de respuesta global es del 30 % y la supervivencia sin progresión fue de 2,8 meses para el placebo y 11,1 meses para el pazopanib. Los datos sobre la supervivencia global todavía no están disponibles.

3. Fármacos dirigidos contra dianas moleculares: inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*)

a. El **temsirolimús** es un nuevo inhibidor de la cinasa derivado de la rapamicina. Tras la unión del temsirolimús con la inmunoglobulina FKBP12, el complejo resultante inhibe la actividad de la cinasa mTOR. La mTOR, como principal reguladora de la fisiología celular, interviene en la regulación del crecimiento celular y la angiogenia, y las alteraciones posteriores a la mTOR que tienen lugar como consecuencia de la actividad inhibidora del temsirolimús llevan a la detención del ciclo celular en la fase G1. En un ensayo clínico aleatorizado que comparó el interferón con el temsirolimús en pacientes de alto riesgo con carcinoma renal avanzado, la supervivencia global fue estadísticamente mejor en la rama de temsirolimús (10,9 meses frente a 7,3 meses). La pauta posológica es de 25 mg i.v. una vez por semana.

b. El **everolimús** es un inhibidor de la serina/treonina cinasa de la mTOR. Está indicado en los pacientes con carcinoma renal avanzado en los que han fracasado el sorafenib y el sunitinib, a partir de un estudio de 2008 en que la supervivencia sin progresión duplicó la obtenida con el placebo. La pauta posológica habitual es:

1. 10 mg/día.
2. Reducir la dosis a 5 mg/día v.o. en los pacientes con insuficiencia hepática en clase B de Child-Pugh o cuando sea necesario para controlar las reacciones farmacológicas adversas.
3. Si son necesarios inhibidores potentes del CYP3A4, aumentar la dosis diaria en incrementos de 5 mg/día hasta un máximo de 20 mg/día.

4. **Quimioterapia antineoplásica/terapia hormonal.** Desde el punto de vista histórico, cabe destacar que la vinblastina, el acetato de medroxiprogesterona y el tamoxifeno, en el mejor de los casos, producen respuesta en menos del 5 % de los pacientes y, por tanto, no pueden recomendarse.
5. **Tratamiento posquirúrgico.** No se ha demostrado que ningún tratamiento posquirúrgico mejore la supervivencia. No obstante, están llevándose a cabo ensayos clínicos con sunitinib y sorafenib en el tratamiento posquirúrgico para el carcinoma renal resecado con alto riesgo de recidiva.
6. **Politerapia.** Nuevas combinaciones dobles, que comprenden el bevacizumab y el erlotinib (un inhibidor de los receptores de la tirosina cinasa que actúa selectivamente sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico), el sunitinib y el interferón, y el sorafenib y el interferón, no han demostrado poseer una mayor actividad en comparación con la monoterapia.

H. Estrategias de tratamiento en la enfermedad metastásica

La IL-2 es el tratamiento de elección para los pacientes que toleran sus efectos secundarios. Hay que plantearse el uso del sunitinib o el sorafenib en los pacientes que no son aptos para el tratamiento intensivo con IL-2. En los pacientes que experimentan una progresión después del tratamiento con uno de los fármacos activos en el carcinoma renal, puede probarse otro. La secuencia óptima de los fármacos todavía no se conoce. Siempre que sea posible, tras el tratamiento de primera línea se recomienda la participación en un ensayo clínico.

Lecturas recomendadas

Generalidades

Mandell JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell study. IV. Occupation. *Int J Cancer.* 1995;61:601–605.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530–2540.

Pancuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:1611.

Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet.* 2009;373(9669):1119–1132.

Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3225–3234.

Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:4559–4566.

Cirugía

Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal

cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol.* 2006;8(1):1–7.

Biswas S, Kelly J, Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *Oncologist.* 2009; 14(1): 52–59.

Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with nephrectomy, interleukin-2, and cytokine-primed or CD8(+) selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J Urol.* 1997;158(3):740–745.

Policari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapies. *Int J Urol.* 2009;16(3): 227–233.

Inmunoterapia/fármacos dirigidos contra dianas moleculares

Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the raf kinase and VEGF inhibitor sorafenib (BAy 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol.* 2005;23:380.

Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant Interleukin-2 therapy in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am.* 2000;6(Suppl 1):S55–S57.

Gollob J, Richmond T, Jones J, et al. Phase II trial of sorafenib plus interferon alpha 2b as first or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl 18S):226s.

Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, Edwards DL, Baughman C, Greco A. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7889–7896.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR 1 IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006;24(18S):LBA4.

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose inter-leukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(1):133–141.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9637):449–456.

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24: 16–24.

Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:1028–1043.

Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer

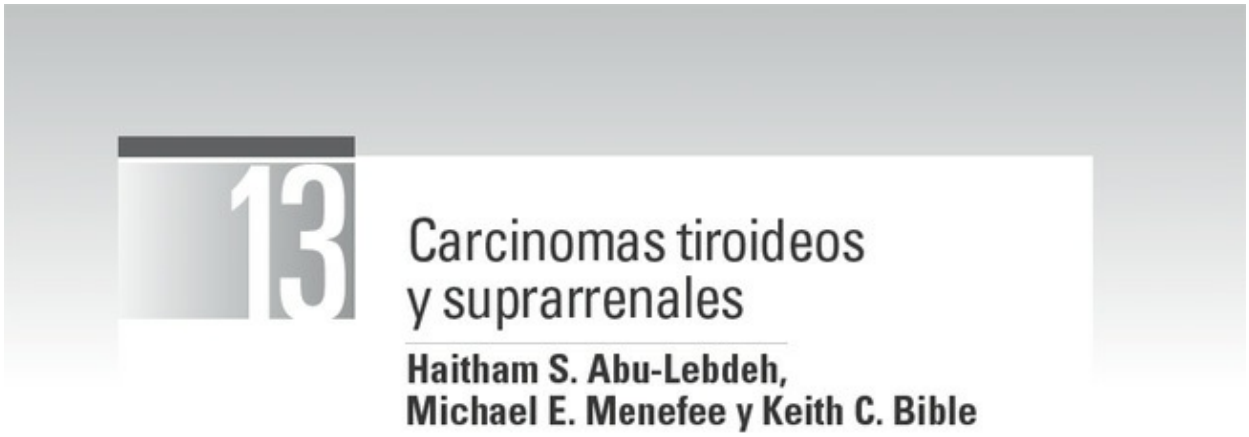
cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85: 622–632.

Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr, et al. Sorafenib plus interferon-a2b as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: SWOG 0412. *J Clin Oncol.* 2006;24(Suppl 18S): 223s.

Schwartzentruber D. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother.* 2001;24:287–292.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma; results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061– 1068.

Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res.* 2004;10(18 Pt 2):6367S–6370S.



13 Carcinomas tiroideos y suprarrenales

Haitham S. Abu-Lebdeh,
Michael E. Menefee y Keith C. Bible

Los tumores endocrinos malignos representan el 2,7 % de los tumores malignos de nuevo diagnóstico, aunque sólo son responsables del 0,44 % de las muertes por cáncer en Estados Unidos, en gran medida debido al buen pronóstico global de el cáncer diferenciado de tiroides, la neoplasia endocrina maligna más frecuente. Los tumores tiroideos malignos representan aproximadamente el 95 % de los tumores endocrinos malignos y el 66 % de las muertes debidas a este grupo de enfermedades. Aunque la quimioterapia antineoplásica posee una eficacia reducida en el cáncer diferenciado, se ha demostrado su papel en el cáncer anaplásico, el cáncer corticosuprarrenal y el feocromocitoma/paraganglioma. Además, los nuevos tratamientos, en particular los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), se han convertido en estrategias prometedoras para el tratamiento de diversos tumores endocrinos malignos. Este capítulo trata sobre las neoplasias tiroideas y suprarrenales haciendo hincapié en la individualización del tratamiento para los pacientes afectados de estas enfermedades. Los tumores neuroendocrinos malignos, en particular los carcinomas de células de los islotes pancreáticos (además de otras neoplasias pancreáticas malignas) se tratan por separado en el capítulo 8.

I. CARCINOMA TIROIDEO

A. Introducción

1. Incidencia. En Estados Unidos se diagnostican cada año unos 37 000nue vos casos de carcinoma tiroideo, que causan alrededor de 1 600 muertes. En la actualidad, la incidencia del carcinoma tiroideo es de unos 9 casos por cada 100 000 habitantes y es aproximadamente 2,7 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La incidencia máxima tiene lugar a los 40 años en las mujeres y a los 60 en los hombres. El cáncer tiroideo está aumentando a un ritmo mayor del 5 % al año en las mujeres; la mortalidad también ha aumentado, concretamente un tercio en la última década, lo que sugiere que el aumento de la incidencia es real y no se debe a una mejor detección. En este momento, en Estados Unidos el carcinoma tiroideo es más del doble de frecuente que hace 10 años y es el séptimo cáncer más frecuente en las mujeres.

2. Etiología y prevención. En la mayoría de los pacientes, se desconoce la causa

del carcinoma tiroideo, pero en algunos casos están relacionados con la exposición previa a la radiación remota en la cabeza y el cuello, los factores hereditarios y/o una enfermedad tiroidea autoinmunitaria precedente. La radiación administrada en el cuello durante la infancia para enfermedades como el linfoma de Hodgkin, la hipertrofia del timo o incluso enfermedades cutáneas como el acné puede ser la causa de estos tumores. Se ha observado cáncer tiroideo de 20 a 25 años después de la exposición a la radiación entre los supervivientes de la bomba atómica, y en algunas regiones de Japón la incidencia de este cáncer en las poblaciones sometidas a pruebas de detección alcanza el 0,1 %, una cifra diez veces mayor que la prevista según las tasas de incidencia de Estados Unidos. En los casos de exposición accidental a radioisótopos, la administración rápida de yoduro de potasio puede bloquear la captación tiroidea de yodo radiactivo (YRA).

Algunos casos de carcinoma tiroideo son familiares. El cáncer medular tiroideo (CMT) se observa en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2A y 2B, y en el síndrome de CMT familiar (CMTF) asociado a la mutación del protooncogén *RET* en la línea germinativa. En estos síndromes, en los pacientes con riesgo hay que practicar una tiroidectomía profiláctica a una edad temprana. Además, algunos familiares de pacientes tienen mayor riesgo hereditario de cáncer diferenciado, que se conoce como cáncer tiroideo familiar no medular, pero estos casos son infrecuentes.

La estimulación prolongada por la tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), como se observa en el bocio endémico y en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, también puede llevar a la aparición de un carcinoma tiroideo. Dado que la enfermedad tiroidea autoinmunitaria es más frecuente en las mujeres, esto podría explicar en parte por qué el cáncer tiroideo es mucho más habitual en las mujeres que en los hombres. Además, esto también podría ayudar a explicar por qué muchos pacientes con cáncer tiroideo refieren antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y ellos mismos padecen enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

3. Tipos histológicos. Los tipos más frecuentes de carcinoma tiroideo son:

a. Cáncer diferenciado tiroideo (CDT; 88 %). El CDT comprende los subtipos de cáncer papilar tiroideo (CPT; 85 %), cáncer folicular tiroideo (CFT; 12 %) y cáncer de células de Hürthle (3 %). El CDT se origina en las células foliculares productoras de tiroglobulina (tirocitos) e inicialmente suele ser sensible al YRA. El carcinoma de células de Hürthle, una variante histológica del CFT que suele ser más invasiva, se ha incluido de forma muy diversa en la clasificación del CFT en lugar de considerarse un tipo histológico único. En el 70 % de los tumores papilares tiroideos hay reordenamientos de los genes *RET/PTC* o mutaciones en las vías RAS, BRAF o MEKERK, y en la enfermedad metastástica también es habitual el aumento de la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth*

factor). El CFT puede estar asociado a mutaciones en el gen *RAS* y mutaciones en el cromosoma 3 (mutaciones en pax8PPAR). Con mucha frecuencia, los tumores tiroideos diferenciados segregan tiroglobulina; por tanto, esta hormona puede utilizarse como marcador tumoral en los pacientes sin anticuerpos antitiroglobulínicos.

b. Cáncer medular tiroideo (CMT; 4 %). El CMT se origina en las células C o parafoliculares tiroideas, que son la fuente de la hormona calcitonina. Las mutaciones activadoras del protooncogén *RET* son características, y las mutaciones activadoras de *RET* en la línea germinativa que se observan en el CMTF y la MEN2 son un factor predisponente. Con mucha frecuencia, el CMT produce calcitonina y antígeno carcinoembrionario inmunorreactivos, que pueden utilizarse como marcadores tumorales.

c. Cáncer anaplásico tiroideo (CAT; 2 %). El CAT es el más invasivo de los tumores tiroideos malignos, con una supervivencia histórica de apenas 1 año, aproximadamente, desde el momento del diagnóstico. El CAT puede aparecer *de novo*, pero por lo general se cree que es consecuencia de la desdiferenciación de los tirocitos en los tumores tiroideos diferenciados. El CAT (cáncer tiroideo de grado 4) se distingue del tipo histológico indiferenciado (grado 3) en parte por la pérdida de la expresión del factor de transcripción tiroideo 1, y también son frecuentes las anomalías en la señalización de p53.

d. Linfoma tiroideo (5 %). Los linfomas tiroideos son poco frecuentes y representan tumores del tejido linfoide, como se expone en los capítulos 21 y 22.

e. Sarcoma tiroideo (< 1 %). Los sarcomas tiroideos también son infrecuentes y deben tratarse según la histología subyacente, como se indica en el capítulo 16.

f. Carcinoma escamoso de la glándula tiroidea (< 1 %). No suelen aparecer tumores escamosos malignos en la glándula tiroidea; deben tratarse como un carcinoma escamoso primario de cabeza y cuello (v. cap. 5).

4. Pronóstico

a. Tipos celulares/histología. El CPT y el CPT/CFT mixto tienen un comportamiento biológico y pronóstico parecido por lo general favorable. La mayoría de los tumores diferenciados son de crecimiento lento, con un riesgo de recidiva del 0,5 % al 1,6 % al año y una mortalidad inferior al 15 % a los 20 años. Incluso los pacientes con metástasis pulmonares tienen una tasa de supervivencia a los 20 años mayor del 50 %.

El CFT puro tiene un pronóstico algo peor que el cáncer que contiene elementos papilares, con una supervivencia del 85 % a los 10 años para el CFT y del 93 % para el CPT. Algunos estudios recientes han puesto de manifiesto que el CFT con invasión vascular tiene un pronóstico relativamente peor, mientras que los pacientes con CFT sin invasión vascular evolucionan casi tan bien como los pacientes con CPT.

Cerca del 25 % de los tumores medulares son familiares y forman parte de tres síndromes clínicos (MEN2a, MEN2b y cáncer medular tiroideo familiar no MEN). Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia son más habituales y aparecen en los estadios iniciales de la enfermedad en el CMT, con una supervivencia a los 10 años tras la resección quirúrgica del CMT del 40 % al 60 %.

Los pacientes con CAT tienen un pronóstico pésimo, con una mediana de supervivencia de sólo 4 meses y una supervivencia histórica del 10 % 1 año después del diagnóstico.

b. Otros factores. El pronóstico es peor si el tamaño del tumor es mayor de 4 cm, el paciente tiene más de 40 años y/o es hombre, hay metástasis a distancia y/o el contenido del ADN es aneuploide. El CDT suele metastatizar primero en los ganglios linfáticos, luego en los pulmones y, con menor frecuencia, en los huesos, con una supervivencia a los 5, 10 y 15 años del 53 %, 38 % y 30 %, respectivamente. Otras localizaciones metastásicas en el CDT son las estructuras subcutáneas, el hígado y el cerebro. A diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas restantes, las metástasis ganglionares regionales limitadas del CDT no influyen en gran medida en la supervivencia, y el CDT provocado por la radiación no se asocia a un peor pronóstico.

Se utilizan varios sistemas para predecir los resultados en el CDT, como el sistema de puntuación MACIS (*m*etástasis, +3 si hay metástasis; edad [a*ge*, en inglés] ≤ 39 años = 3,1, > 40 = edad en años × 0,08; radicalidad [c*ompleteness*, en inglés] de la resección, +1 si la resección primaria es parcial; *i*nvasión, + 1 si hay invasión según la anatomía patológica, y tamaño [s*ize,* en inglés], 0,3 × su mayor dimensión en centímetros), en que el pronóstico mediano se calcula basándose en la puntuación total como se indica en la tabla 13-1.

B. Diagnóstico y estadificación

Aunque la exploración física es el principal método para la detección del cáncer tiroideo, en poblaciones de mayor riesgo la ecografía cervical es una técnica complementaria importante. Cualquier nódulo tiroideo solitario debe considerarse maligno hasta que se demuestre lo contrario. Aunque es menos probable que el bocio nodular tóxico contenga carcinoma, un nódulo en una situación de hipertiroidismo no excluye una neoplasia maligna.

Puesto que la mayoría de los tumores malignos de la glándula tiroidea se diseminan principalmente por extensión local y metástasis ganglionares regionales, la evaluación de la extensión de la enfermedad en el cuello es de vital importancia. En los últimos años, la ecografía se ha integrado en las consultas de endocrinología y es muy útil para valorar el riesgo de cáncer y facilitar la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) ambulatoria rápida de los nódulos tiroideos sospechosos. La BAAF no requiere anestesia local y se considera más segura y fácil que la biopsia con aguja gruesa, con una exactitud que oscila entre el 50 % y el 97 %, según el tipo de cáncer, la experiencia del anatomopatólogo y el centro; no obstante, a veces son necesarias biopsias con aguja gruesa formales, como cuando

se piensa en un posible linfoma.

TABLA 13-1 Sistema de puntuación MACIS para el pronóstico del cáncer tiroideo

Puntuación MACIS total	Supervivencia a los 20 años (porcentaje)
< 6	99
6	89
7-8	56
> 8	24

Modificada de Edge SB, Byrd DR., Compton CC. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York: Springer; 2010.

Actualmente, las pruebas de imagen con YRA no se utilizan de forma habitual en la valoración principal de los nódulos tiroideos, pero siguen siendo un pilar de la valoración en los pacientes con enfermedad de alto riesgo o con CDT metastásico con avidez por el yodo radiactivo después de la primera intervención quirúrgica. Hay que realizar una radiografía de tórax antes de la cirugía para descartar metástasis pulmonares macroscópicas. Si hay cualquier indicio clínico o analítico de metástasis óseas o de otro tipo, hay que plantearse realizar radiografías óseas, una tomografía computarizada (TC), una tomografía por emisión de positrones (TEP) y/o una gammagrafía ósea, según cada caso.

También hay que tener presentes varias cuestiones a la hora de evaluar la extensión de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. En primer lugar, no deben utilizarse medios de contraste yodados en ningún paciente con CDT que pudiera ser apto para el tratamiento con yodo radiactivo, ya que la carga de yodo puede saturar los puntos de unión en el tumor y, de ese modo, privar de eficacia al tratamiento con YRA. En general, es preferible aplazar 2 meses el tratamiento con YRA tras el uso de cualquier medio de contraste yodado. En segundo lugar, es importante realizar estudios de imagen anatómicos para controlar a los pacientes y seguir la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, en el CDT, una gammagrafía tiroidea sin captación de yodo no descarta la posibilidad de enfermedad metastásica, ya que con frecuencia está técnica no detecta los nódulos pulmonares pequeños. Además, algunos tumores diferenciados se volverán resistentes al yodo radiactivo y no se visualizarán en las imágenes ni siquiera en presencia de metástasis voluminosas. En tercer lugar, aunque los marcadores tumorales pueden ser muy útiles en el seguimiento posquirúrgico de los pacientes con CDT o CMT, deben utilizarse con criterio. La tiroglobulina puede quedar neutralizada por los anticuerpos antitiroglobulínicos del paciente y, por tanto, ambas determinaciones deben realizarse siempre en tándem. Si los anticuerpos antitiroglobulínicos están elevados, las concentraciones de tiroglobulina no pueden interpretarse.

Además, con el tiempo y los intervalos de los tratameintos, la tiroglobulina producida por los tumores diferenciados disminuye en concordancia con la desdiferenciación del tumor, produciendo así unos resultados que podrían inducir a error, lo que pone de relieve de nuevo la importancia de las pruebas de imagen anatómicos en los pacientes de alto riesgo o con enfermedad avanzada. Las concentraciones de tiroglobulina también son menos previsibles a la hora de calcular la extensión de la enfermedad en los pacientes que reciben tratamientos novedosos.

También merece la pena comentar que la TEP debe utilizarse con criterio en el cáncer tiroideo. En el CAT, la TEP puede resultar muy útil; no obstante, algunos tumores diferenciados no se visualizan bien con esta prueba. En el CDT, la avidez en la TEP suele correlacionarse con un comportamiento más invasivo del tumor.

TABLA 13-2 Sistema de estadificación anatomopatológica TNM para el cáncer tiroideo

Estadio	Papilar o folicular, menores de 45 años	Papilar o folicular, mayores de 45 años; medular, cualquier edad	Anaplásico, cualquier edad
I	M0	T1, N0, M0	—
II	M1	T2, N0, M0	—
III	—	T3, N0, M0 T1-T3, N1a, M0	—
IV	—	T4, cualquier N, M0 T1-T3, N1b, M0 Cualquier T, cualquier N, M1	Cualquiera

M1, metástasis a distancia; N1a, metástasis en el compartimento central de los ganglios linfáticos; N1b, metástasis en otros ganglios linfáticos; T1 < 2 cm; T2, 2-4 cm; T3 > 4 cm; T4, cualquier tumor que invade el tejido fuera de la cápsula tiroidea.

Habitualmente, los pacientes con carcinoma tiroideo son eutiroideos; no obstante, en la tiroiditis de Hashimoto, que puede coexistir en el 20 % de los pacientes con linfoma tiroideo y a veces también con CDT, puede observarse una TSH elevada con aumento de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

El sistema de estadificación tumoral más aceptado, el TNM, utiliza el tamaño y la extensión del tumor, la presencia de diseminación ganglionar y las metástasis a distancia (tabla 13-2). Cualquier CAT se considera en estadio IV (A, B o C), y no hay ningún paciente en estadio TNM III o IV con CDT que sea menor de 45 años. Este sistema de estadificación no es óptimo para el cáncer tiroideo, lo que ha dado lugar al uso de algoritmos, como el sistema MACIS, que se ha explicado anteriormente.

C. Tratamiento

La estrategia de tratamiento en el cáncer tiroideo depende en buena medida del tipo histológico, la extensión de la enfermedad, los síntomas del paciente y la velocidad

de progresión de la enfermedad. Es de primordial importancia tratar cuidadosamente la enfermedad localizada en el cuello para proteger las vías respiratorias, el esófago y otras estructuras vitales.

1. **Cáncer diferenciado tiroideo**
   a. **Cirugía.** La tiroidectomía total o casi total bilateral es la mejor estrategia inicial en el cáncer tiroideo, teniendo en cuenta que en el CDT la incidencia de enfermedad en el lóbulo contralateral oscila entre el 20 % y el 87 %. Además, la tiroidectomía total favorece la vigilancia con YRA y simplifica el seguimiento en los pacientes con enfermedad de alto riesgo. La afectación ganglionar limitada no influye en la supervivencia, pero se asocia a un incremento del riesgo de recidiva local; por tanto, hay que considerar la disección sistemática del compartimento central del cuello. Con frecuencia, en los pacientes con afectación ganglionar cervical lateral es preferible una tiroidectomía total con disección cervical modificada. La mortalidad como consecuencia de la tiroidectomía en el CDT es muy baja. Las complicaciones comprenden la lesión del nervio laríngeo recidivante, que es permanente en el 2 % de los pacientes, y el hipoparatiroidismo, que es irreversible en el 1 % al 2 % de los pacientes.
   b. **Inhibición de la TSH.** La inhibición de la TSH mediante la administración de levotiroxina en dosis «supraterapéuticas» es un componente imprescindible del tratamiento del CDT de alto riesgo, ya que las células tumorales residuales suelen ser sensibles inicialmente a la estimulación del crecimiento por la TSH. Se administra levotiroxina (T_4, intervalo habitual, 125 μg/día a 200 μg/día v.o.) para mantener la concentración de TSH por debajo de 0,1 mUI/l en los pacientes de alto riesgo, entre ellos los que tienen metástasis sistémicas, enfermedad residual tras la cirugía o ambas. No obstante, la inhibición de la TSH por debajo de 0,1 mUI/l impone efectos adversos a largo plazo sobre los huesos y puede afectar de forma negativa a la calidad de vida, provocando a veces síntomas de tirotoxicosis. Las dosis inhibidoras de levotiroxina también pueden provocar angina de pecho, taquicardia, o a veces incluso arritmia cardíaca manifiesta, de modo que hay que tener cuidado al seleccionar a los pacientes en los que están justificados los riesgos de la inhibición intensiva de la TSH.
   c. **Radioterapia: YRA.** La radiación puede administrarse de dos maneras generales en el tratamiento del CDT: mediante YRA sistémico o mediante radioterapia estereotáctica o externa focal. La destrucción del tejido tiroideo sano residual tras la tiroidectomía mediante YRA (^{131}I) se denomina *ablación residual radiactiva* (ARR). La ARR es diferente del «tratamiento con YRA»; en el tratamiento con YRA, se utilizan dosis mayores de YRA para intentar destruir el cáncer persistente, mientras que la ARR se utiliza para eliminar el tejido tiroideo sano residual que queda después de la cirugía primaria. En Estados Unidos, la ARR se utiliza mucho en la práctica tras la tiroidectomía, pero recientemente se ha analizado con más detalle si es prudente utilizar la ARR en los pacientes

con una previsión de prognosis excelente a largo plazo según los algoritmos pronósticos (p. ej., MACIS).

Cuando la ablación se lleva a cabo tras la cirugía, suele realizarse de 4 a 6 semanas después de la tiroidectomía. La ARR permite obtener posteriormente mejores imágenes con YRA cuando se buscan metástasis y también mejora la utilidad de la tiroglobulina en la detección del cáncer tiroideo residual, ya que se destruyen los restos de tejido tiroideo. Por lo general se utiliza una dosis de ARR que oscila entre 30 mCi (1 110 MBq) y 150 mCi (5 550 Mbq), pero la dosis baja de 30 mCi es más habitual, con una exposición corporal total calculada en 6 rem. La ablación residual es controvertida en los pacientes con bajo riesgo de recidiva tumoral.

El tratamiento con YRA (^{131}I) suele recomendarse en los pacientes con CDT y enfermedad residual postoperatoria confirmada, los pacientes con metástasis a distancia y los pacientes con lesiones localmente invasivas. En los casos de metástasis ganglionares demasiado pequeñas para extirparlas, suele administrarse una dosis de YRA de 100 mCi a 175 mCi (3 700 MBq a 6 745 MBq). El cáncer localmente invasivo que no se ha extirpado del todo con frecuencia se trata con 150 mCi a 200 mCi de YRA (5 550 MBq a 7 400 MBq), mientras que los pacientes con metástasis a distancia reciben de 200 mCi a 250 mCi, o incluso 300 mCi (7 400 MBq). La posible excepción son las metástasis pulmonares; por lo general se utiliza una dosis de YRA de hasta 80 mCi (2 960 MBq) con determinación de la retención corporal total mediante dosimetría a las 48 h para evitar la fibrosis pulmonar por radiación.

El uso eficaz y seguro del tratamiento con YRA exige que las células tumorales sean capaces de concentrar yoduro (p. ej., CDT), y es necesaria una preparación adecuada del paciente para aumentar las concentraciones de TSH, ya sea mediante la interrupción temporal de la administración de hormona tiroidea o mediante la administración de TSH recombinante. En el primer caso, debido a su larga semivida, se suspende la administración de T_4 y se administra T3 durante el período de 6 semanas anterior a la gammagrafía, con la interrupción de toda la medicación tiroidea durante las 2 semanas anteriores a la administración del YRA. Para que la ablación o la radioterapia sean satisfactorias, es necesaria una concentración de TSH de 25 mm/ml a 30 mm/ml. Otra posibilidad es utilizar TSH recombinante para estimular la captación de YRA por los tirocitos cuando no se suspende la administración de T_4; esta estrategia mantiene una mejor calidad de vida, pero aumenta considerablemente el coste. Para que el YRA sea eficaz, también es necesaria una dieta baja en yodo, ya que el yodo en la alimentación puede competir con el YRA por la captación en los tirocitos sanos y el tumor, reduciendo de ese modo la eficacia terapéutica del YRA. El cumplimiento de la dieta baja en yodo se evalúa mediante la determinación de la excreción urinaria de yodo durante 24 h.

Los pacientes que reciben YRA en dosis elevadas (150 mCi a 300 mCi) deben tratarse en centros que dispongan de habitaciones especiales aisladas con paredes forradas de plomo y ser controlados para garantizar el cumplimiento de las normas de seguridad relativas a la radiación ambiental y la seguridad de los pacientes y la población. La duración de la estancia hospitalaria depende de la dosis administrada, el método de transporte al domicilio después del tratamiento y el grado de contacto del paciente con la gente en general. Los posibles efectos secundarios del YRA comprenden mielosupresión temporal (puede durar semanas o incluso meses con la administración repetida de YRA en altas dosis), náuseas pasajeras, sialoadenitis/xerostomía (con posible desaparición permanente del flujo salival), reacción cutánea sobre el tejido en el que se concentra el YRA y fibrosis pulmonar. El uso de dosis de YRA acumuladas muy altas (normalmente cuando se aproximan a 1 000 mCi) también se ha asociado de forma excepcional a tumores de mama y de la vejiga urinaria. Hay que realizar una gammagrafía de 4 a 10 días después del tratamiento con YRA para evaluar la captación de YRA por el tumor y para detectar restos de carcinoma que quizá no se visualizarán con otras técnicas de imagen.

d. Radioterapia: estrategias focales como la radioterapia externa. El papel de la radioterapia externa en el CDT se limita al tratamiento del tumor locorregional residual progresivo en el cuello que no concentra yodo y que por lo demás no puede someterse a una intervención quirúrgica eficaz. La radioterapia externa también se utiliza para tratar las metástasis óseas dolorosas localizadas u otra enfermedad localmente amenazadora. También se utilizan estrategias radioquirúrgicas estereotácticas en las personas con cáncer recidivante en localizaciones irradiadas con anterioridad y cuando los tumores están cerca de tumores radiosensibles críticos.

e. Tratamientos sistémicos. La quimioterapia antineoplásica sistémica ha producido unos resultados decepcionantes en el CDT. Recientemente, los ITC del receptor del VEGF (p. ej., sunitinib, sorafenib, pazopanib) han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase II. Aunque las tasas de respuesta parcial determinadas mediante los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors oscilan entre el 20 % y el 50 % con estos fármacos, todavía no se ha demostrado que ofrezcan una ventaja de supervivencia en los pacientes con CDT. No obstante, la opinión mayoritaria de los expertos está a favor del uso selectivo de los ITC para el tratamiento de los pacientes con CDT metastásico de progresión rápida que supone una amenaza inminente, y lo mejor es combinarlos con la participación en un ensayo clínico.

2. Cáncer medular tiroideo

a. Cirugía. Lo mejor es tratar inicialmente el CMT, como el CDT, con cirugía, con la salvedad de que los pacientes con síndromes de CMTF deben ser sometidos a una tiroidectomía profiláctica inmediata.

b. Radioterapia. Dado que el CMT no capta yodo, el YRA no desempeña ninguna función en este tipo de cáncer. No obstante, la radioterapia locorregional resulta útil en algunos pacientes como tratamiento paliativo, como se ha indicado antes.

c. Tratamientos sistémicos. El tratamiento inhibidor con levotiroxina no tiene ningún efecto beneficioso en el CMT. Dado que la mayoría de las veces el CMT contiene receptores para la somatostatina, se han evaluado de manera preliminar análogos de la somatostatina como la octreotida para el tratamiento del CMT. El grado preciso de beneficio que puede conseguirse con el tratamiento con octreotida en el CMT todavía no está claro; no obstante, parece que es beneficioso en algunos pacientes.

Recientemente, se han evaluado ITC biodisponibles por vía oral (p. ej., vandetanib, sunitinib, sorafenib, pazopanib) que inhiben el gen *RET* en ensayos clínicos de fase II y III en el CMT, con unos resultados iniciales prometedores. Se ha comunicado una estabilización de la enfermedad prolongada y unas respuestas clínicas impresionantes, pero aún no se han demostrado las repercusiones sobre la supervivencia. La opinión mayoritaria de los expertos respalda el uso selectivo de los ITC en los pacientes con CMT de progresión rápida que supone una amenaza inminente, y lo mejor es combinarlos con la participación en un ensayo clínico.

3. Históricamente, el **cáncer anaplásico tiroideo** se ha asociado a una tasa de supervivencia global de tan sólo el 10 % al cabo de 1 año del diagnóstico. Por consiguiente, se necesitan mejores tratamientos con urgencia. Aunque la recidiva locorregional es una cuestión muy importante, la mayoría de las muertes son consecuencia principalmente de la enfermedad sistémica.

a. Cirugía. La cirugía sola casi nunca es curativa en el CAT y cuando se lleva a cabo, debe ir seguida como mínimo de radioterapia locorregional. La cirugía también tiene un papel dudoso en el tratamiento de los pacientes con enfermedad en estadio 4C (metastástica). En la enfermedad locorregional (estadio 4A/B), la cirugía puede proteger estructuras vitales del cuello que, de lo contrario, se verían amenazadas de manera inminente por la invasión tumoral; es una opción que debe considerarse.

b. Radioterapia. La radioterapia ha demostrado ser eficaz en el tratamiento locorregional del CAT. En el CAT en estadio 4C, en que no se prevé ninguna posibilidad de curación, la radioterapia es una alternativa considerable a la cirugía y lo mejor es utilizar una pauta acelerada.

En la enfermedad en estadios 4A y 4B en que se opta por una estrategia con «intención curativa», hay que considerar seriamente la posibilidad de un ciclo de radioterapia más prolongado; lo mejor es utilizar radioterapia de intensidad modulada (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*). En este último caso, hay que contemplar la administración de quimioterapia radiosensibilizante concurrente, ya que la quimioterapia también puede tratar la enfermedad sistémica oculta.

c. Tratamientos sistémicos para el CAT. El CAT casi siempre está

diseminado cuando se diagnostica, lo que explica su nefasto pronóstico incluso cuando parece que sólo hay diseminación regional. La mayoría de los tumores anaplásicos (en torno al 60 %) son irresecables o metastásicos en el momento de la presentación.

(1) Monoquimioterapia. Las dos clases de antineoplásicos con más indicios de eficacia en el CAT son las antraciclinas (p. ej., doxorubicina) y los taxanos (p. ej., paclitaxel), con unas tasas de respuesta en la enfermedad avanzada de hasta el 50 %. En los pacientes con enfermedad avanzada que responden a estos fármacos puede lograrse una mejor supervivencia. Además, la base teórica adquirida indica que el uso de estos fármacos en asociación con la IMRT en el tratamiento complementario también puede prolongar la supervivencia.

- La **doxorubicina** en dosis de 60 mg/m^2 a 75 mg/m2 i.v. cada 3 semanas en los pacientes con CAT avanzado se ha traducido en una tasa de respuesta objetiva del 20 % al 45 % (mediana, 34 %). Si no, la doxorubicina semanal en una dosis de 20 mg/m^2 i.v. posee una eficacia parecida o quizá incluso ligeramente mayor, y es preferible en los pacientes de salud delicada.
- Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) también poseen actividad en el CAT y se ha demostrado que el paclitaxel (60-90 mg/m^2 y semana) tiene una tasa de respuesta transitoria del 53 %.
- Los nuevos f**ármacos**, como la combretastatina y los ITC (p. ej., sunitinib, sorafenib, pazopanib) también han generado respuestas anecdóticas en ensayos clínicos de fase II del CAT y en la actualidad están evaluándose de manera activa como tratamientos experimentales para este tipo de cáncer, especialmente asociados con las citotoxinas. En particular, los ITC dan lugar a respuestas clínicas frecuentes en el CDT y se consideran tratamientos emergentes en estas neoplasias malignas.

(2) Poliquimioterapia. La poliquimioterapia se ha utilizado en el CAT, pero no está claro si tiene un impacto mayor que la monoterapia sobre la supervivencia.

- A veces se utiliza cisplatino a razón de 50 mg/m^2 i.v. y doxorubicina en dosis de 50 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas en el CAT, pero no se ha demostrado que mejoren la supervivencia frente a la monoterapia.
- También se ha utilizado doxorubicina en dosis de 50 mg/m^2 i.v. asociada a docetaxel a razón de 50 mg/m^2 i.v. (con apoyo con factores de crecimiento) cada 3 semanas en el CAT avanzado, al igual que doxorubicina en dosis de 50 mg/m^2 i.v. asociada a paclitaxel en dosis de 220 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas. No obstante, la politerapia acarrea un mayor riesgo y más efectos secundarios que la monoterapia y todavía no ha demostrado una

ventaja de supervivencia en el CAT.

Actualmente, aunque un paciente con CAT avanzado responda a la quimioterapia, por lo general lo único que se consigue es prolongar la mediana de supervivencia unos meses. Por tanto, hay que plantearse seriamente el uso de tratamientos novedosos, prestando especial interés en este momento en las pautas de politerapia que contienen ITC o combretastatina. Para obtener una lista de los ensayos clínicos activos, consulte la página web www.clinicaltrials.gov.

II. CARCINOMA SUPRARRENAL

A. Carcinoma corticosuprarrenal (CCSR)

1. **Incidencia y etiología.** El CCSR es un tumor infrecuente, con alrededor de 300 nuevos casos cada año en Estados Unidos. Representa del 0,05 % al 0,2 % de las neoplasias malignas y el 0,2 % de las muertes por cáncer. Tiene una prevalencia de 0,5 a 2 casos por millón de habitantes en todo el mundo. Presenta una distribución bimodal, con la mayoría de los pacientes afectados durante la cuarta y quinta década de vida. No obstante, se observa un segundo pico de incidencia en la población pediátrica en los menores de 5 años y los adultos pueden verse afectados a cualquier edad. La incidencia en las mujeres es ligeramente mayor que en los hombres (1,2 frente a 1). Los tumores pueden ser funcionales (productores de hormonas) o no funcionales. Los tumores funcionales son más frecuentes en las mujeres, pero también aparecen con frecuencia en los hombres. La gran mayoría de los casos de CCSR son esporádicos; no obstante, esta neoplasia maligna puede aparecer con mayor frecuencia en ciertos síndromes genéticos, entre ellos el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiederman, la MEN-1 y la poliposis adenomatosa familiar. No se han identificado claros factores de riesgo del estilo de vida modificables que influyan en el riesgo de padecer un CCSR.
2. **Manifestaciones clínicas.** El carcinoma suprarrenal puede presentarse de distintas maneras.
   a. **Exceso hormonal.** Del 40 % al 60 % de los pacientes llega a la consulta con un tumor funcionante. Los signos y los síntomas de hipercortisolismo (20 % a 40 %) y de virilización/masculinización (40 % a 50 %) son los más habituales, y la feminización (< 10 %) y el hiperaldosteronismo (< 1 %) aparecen con mucha menor frecuencia. Muchos pacientes con CCSR pueden presentar un aumento de las hormonas suprarrenales sin signos clínicos manifiestos de exceso hormonal.
   b. **Masa abdominal.** Un tumor suprarrenal puede presentarse como una lesión palpable o, más excepcionalmente, como una lesión visible en un paciente delgado con una masa grande. Es más frecuente detectar la masa durante una valoración por la presencia de dolor abdominal idiopático o signos y síntomas de exceso hormonal o síntomas constitucionales (pérdida de peso, anorexia, malestar, cansancio) indicativos de una neoplasia maligna subyacente. Los tumores suprarrenales también pueden detectarse de manera fortuita cuando se realiza un estudio de imagen

abdominal por algún otro motivo.

3. **Anatomía patológica y diagnóstico.** La mayoría de los tumores suprarrenales malignos representan metástasis de otro cáncer primario. La presencia de una masa o un nódulo suprarrenal solitario plantea el mayor dilema diagnóstico. Aunque existen criterios radiográficos que pueden ayudar a diferenciar entre las lesiones suprarrenales benignas y malignas, no son patognomónicos. Además, puede ser muy difícil distinguir un adenoma suprarrenal de un CCSR basándose únicamente en la histología del tumor. La TC y la resonancia magnética (RM) son útiles en el diagnóstico del CCSR. El descubrimiento en una TC de un tumor suprarrenal unilateral grande con bordes irregulares y un interior heterogéneo e hipervascular casi siempre es indicativo de cáncer suprarrenal. En la RM, el cáncer suprarrenal presenta una intensidad de señal de intermedia a alta en las imágenes ponderadas en T2 en comparación con las lesiones benignas, que presentan una intensidad de señal baja. Además, la RM es una herramienta útil para detectar la invasión vascular. Se ha demostrado que la TEP es prometedora en la estadificación y el seguimiento de los pacientes con CCSR. Otros radiomarcadores, como el 11C-metomidato, también son muy sensibles y específicos para la detección de los tumores corticosuprarrenales, pero no están disponibles sistemáticamente para su uso clínico.

   En el estudio histológico, la diferenciación entre el CCSR y el carcinoma renal de células claras también puede suponer un desafío si no se dispone de la información clínica apropiada. La patogenia molecular no está tan bien definida para el CCSR como para otros tumores sólidos, en parte debido a su baja frecuencia de aparición. Sin embargo, algunos estudios han detectado alteraciones genéticas en pacientes con CCSR familiar que también pueden ser factibles en formas esporádicas del CCSR. En particular, se han identificado mutaciones y la sobreexpresión de la β-catenina, las vías del factor de crecimiento insulinoide y el p53 en el CCSR y, en menor grado, en los adenomas suprarrenales.

4. **Estadificación y pronóstico.** El sistema de estadificación más utilizado (derivado del sistema de clasificación TNM) para el CCSR se presenta en la tabla 13-3.

   Las metástasis del CCSR aparecen con mayor frecuencia en los pulmones (60 %), los ganglios linfáticos (43 %), el hígado (53 %) y los huesos (10 %). La mediana de supervivencia de los pacientes con carcinoma bien diferenciado es de 40 meses, mientras que los pacientes con CCSR anaplásico tienen una peor mediana de supervivencia, con 5 meses. En los pacientes con enfermedad en estadio I, II o III, la mediana de supervivencia es de 24 a 28 meses, y para la enfermedad en estadio IV es de 12 meses. La hemorragia intratumoral, el número de figuras mitóticas por campo de gran aumento y el tamaño del tumor se correlacionan con las tasas de supervivencia.

5. **Tratamiento.** Debido a la incidencia tan baja de esta enfermedad, pocos clínicos o centros médicos poseen experiencia suficiente para tratarla y hay

que hacer un esfuerzo para remitir a estos pacientes a centros que participen en ensayos clínicos de esta enfermedad. Pese a esta salvedad, pueden darse varias directrices respecto a su tratamiento.

a. Cirugía. La mejor oportunidad de curación o prolongación de la supervivencia en los pacientes que presentan enfermedad localizada es la resección quirúrgica. Además, los pacientes con enfermedad metastástica resecable que se someten a una metastasectomía satisfactoria tienen una supervivencia mejorada en comparación con los que reciben tratamiento sistémico. Esto supone un cambio de paradigma respecto al paciente oncológico con enfermedad metastástica característica, para el que no suele contemplarse la cirugía. Dicho esto, muchos pacientes presentan una invasión local demasiado extensa o metástasis irresecables que exigirán tratamiento sistémico.

Lo ideal es que la cirugía del tumor primario la practique un cirujano con gran experiencia en la resección de tumores corticosuprarrenales. Un campo de creciente controversia es el papel de la resección laparoscópica en los tumores suprarrenales. Hasta que no se disponga de datos definitivos de los ensayos clínicos que están evaluando la suprarrenalectomía abierta frente a laparoscópica, la cirugía abierta seguirá siendo la técnica de referencia.

TABLA 13-3 Sistema de estadificación de MacFarlane/TNM para el cáncer corticosuprarrenal

Estadio	Tumor	Ganglios linfáticos	Metástasis
I	T1 (≥ 5 cm)	N0	M0
II	T2 (> 5)	N0	M0
III	T3 (invasión local)	N0	M0
	T1/T2	N1 (móviles)	M0
IV	Cualquier T (y N2)	N2 (fijos)	M1
	T4 (invasión macroscópica de los órganos adyacentes)		

b. Radioterapia. La radioterapia alivia el dolor provocado por la enfermedad local o metastástica, especialmente por las metástasis óseas. También se ha empleado para evitar la recidiva local tras la resección quirúrgica (40 Gy a 55 Gy durante 4 semanas), pero no está claro que tenga un efecto beneficioso y no hay pruebas de que mejore la supervivencia.

c. Tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico del CCSR comprende el control de la producción hormonal excesiva en los pacientes apropiados, y el tratamiento del carcinoma con quimioterapia antineoplásica. Históricamente, el CCSR ha sido resistente a muchos fármacos antineoplásicos, en parte debido a su elevada expresión de proteínas

farmacorresistentes. No obstante, con el uso de la poliquimioterapia se han realizado avances. Las indicaciones de la quimioterapia comprenden el CCSR recidivante, metastástica e irrese-cable. Los fármacos que se utilizan son:

(1) Inhibidores suprarrenales

(a) El **mitotano (*o,p'*-DDD)** se ha utilizado para tratar el CCSR desde 1960. Inhibe la biosíntesis corticoesteroidea y, con el uso prolongado, destruye las células suprarrenales. Los efectos citotóxicos del mitotano sobre el CCSR no se han demostrado bien. Buena parte del efecto beneficioso derivado del mitotano se debe principalmente a sus efectos antiadrenérgicos y a la posterior reducción del exceso de producción hormonal. Ahora que el CCSR se diagnostica en estadios más tempranos en muchos pacientes, los efectos del mitotano en la enfermedad avanzada no están tan claros y por lo general está justificado el tratamiento con antineoplásicos, aunque con frecuencia el mitotano sigue formando parte de la estrategia de tratamiento. Este fármaco es muy liposoluble y se concentra posteriormente en las células corticosuprarrenales sanas y malignas. Se ha comunicado una semivida plasmática que oscila entre 18 y 159 días.

(i) Dosis y administración. El tratamiento con mitotano se inicia con una dosis de 2 g/día a 6 g/día v.o. fraccionada en 3 tomas, que luego se aumenta gradualmente cada mes en 1 g/día hasta alcanzar una dosis de 9 g/día a 10 g/día o la dosis máxima tolerada sin efectos secundarios. Hay que mantener las concentraciones sanguíneas de *o,p'*-DDD entre 14 µg/ml y 20 µg/ml para mostrar una respuesta terapéutica. En un estudio retrospectivo, se demostró que la concentración sérica de mitotano era el único factor pronóstico importante de respuesta tumoral. Las concentraciones superiores a 20 µg/ml acarrean una mayor incidencia de toxicidad. Iniciar el tratamiento con una dosis baja y aumentarla gradualmente puede retrasar la obtención de unas concentraciones plasmáticas adecuadas; con frecuencia, puede que se tolere una dosis inicial más alta (6-9 g), que puede reducir el tiempo necesario para la obtención del efecto terapéutico.

(ii) Efectos secundarios. En el 80 % de los pacientes aparecen náuseas y vómitos. La neurotoxicidad grave, que puede apa recer durante el tratamiento prolongado, se manifiesta en forma de somnolencia, depresión, ataxia y debilidad en el 40 % de los pacientes. También pueden aparecer alteraciones electroencefalográficas difusas reversibles. En el 50 % de los pacientes (sin tratamiento restitutivo) aparece insuficiencia suprarrenal y el 20 % de los pacientes presenta dermatitis. Puesto que la dosis máxima con frecuencia está limitada por la

gravedad de los efectos secundarios y la tolerancia del paciente, la dosis total puede variar mucho de un paciente a otro.

(iii) Tratamiento restitutivo con glucocorticoides. Durante el tratamiento con mitotano, es necesario proporcionar tratamiento restitutivo para la insuficiencia suprarrenal que provoca el mitotano. Con frecuencia, habrá que mantener el tratamiento restitutivo durante varias semanas o meses después de la suspensión del tratamiento con mitotano hasta que se restablezca la función suprarrenal. La restitución puede conseguirse mediante la administración del equivalente de 20 mg de hidrocortisona por vía oral por la mañana y 10 mg por la noche. Hay que utilizar el cortisol plasmático para controlar la función suprarrenal durante el uso del mitotano. Si se produce un traumatismo o un shock grave, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con mitotano y administrar dosis más altas de corticoesteroides (p. ej., hidrocortisona a razón de 100 mg tres veces al día). Puede que también se requiera fludrocortisona para mantener una homeostasia mineralocorticoidea adecuada.

(b) Otros inhibidores corticosuprarrenales. Muchos pacientes no toleran el mitotano en una dosis suficiente para alcanzar las concentraciones terapéuticas. En estos casos puede administrarse tratamiento con otros inhibidores corticosuprarrenales como la metirapona (750 mg v.o. cada 4 h), que reduce la producción de cortisol mediante la inhibición de la 11β-hidroxilasa. No obstante, esto se traduce en la acumulación de desoxicorticosterona y puede provocar hipertensión arterial y alcalosis hipopotasémica.

Otro fármaco es la aminoglutetimida (250 mg v.o. cada 6 h inicialmente, con un aumento escalonado de la dosis hasta un total de 2 g/día o hasta la aparición de efectos secundarios limitantes parecidos a los del mitotano). La aminoglutetimida inhibe la conversión del colesterol en pregnenolona. Ninguno de estos dos fármacos tiene efectos antitumorales, pero alivian los signos y síntomas de la secreción hormonal excesiva. La asociación de ambos fármacos en dosis más bajas podría reducir los efectos secundarios observados cuando se toman dosis mayores de cada uno de ellos por separado. Otro fármaco que puede utilizarse es el ketoconazol en una dosis de hasta 800 mg/día. Es un potente inhibidor suprarrenal que alivia los signos y síntomas clínicos en 4 a 6 semanas.

(2) Quimioterapia antineoplásica. Un número muy reducido de pacientes presentará una respuesta objetiva mantenida a la monoterapia con mitotano. Con mayor frecuencia, se utilizan fármacos antineoplásicos en pacientes que no responden al mitotano o en asociación con el mitotano en primera línea. La pauta óptima no se

ha identificado con claridad; no obstante, las pautas que contienen cisplatino son las que han mostrado sistemáticamente mayor actividad.

La pauta más utilizada es el etopósido en dosis de 100 mg/m^2 i.v. los días 5 a 7, la doxorubicina a razón de 20 mg/m^2 los días 1 y 8, y el cisplatino en dosis de 40 mg/m^2 los días 1 y 9 cada 4 semanas, asociada a mitotano a razón de 4 g/día durante 3 a 8 meses. Esta pauta se tradujo en una respuesta objetiva en casi el 50 % de los pacientes tratados durante un ensayo clínico de fase II; está realizándose un estudio internacional aleatorizado de fase II para confirmar este efecto beneficioso. Para los pacientes con un peor estado general que quizá no sean aptos para la triterapia o la doxorubicina, puede contemplarse la monoterapia con cisplatino o una combinación doble de platino, la mayoría de las veces con etopósido, o un fármaco como la gemcitabina.

- El cisplatino en dosis de 75 mg/m^2 a 100 mg/m2 se asoció a mitotano en dosis de 4 g/día v.o. Esto se tradujo en una tasa de respuesta objetiva del 30 %, que se mantuvo 7,9 meses. La duración de la supervivencia en este estudio fue de 11,8 meses.
- El etopósido en dosis de 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 3 y el cisplatino en dosis de 100 mg/m^2 i.v. administrado en tandas cada 4 semanas, además de mitotano, llevó a una remisión parcial en el 33 % de 18 pacientes con CCSR.

Otra pauta que antes se utilizaba con frecuencia y que todavía puede considerarse para los pacientes resistentes al tratamiento es la asociación de estreptozocina en dosis de 1 g/día v.o. durante 5 días y luego una dosis de 2 g cada 3 semanas y mitotano a razón de 1 g/día a 4 g/día v.o. En esta población de pacientes, los ensayos clínicos son de alta prioridad debido a la ausencia de pautas eficaces duraderas.

d. Otras modalidades de tratamiento

(1) Embolización arterial. Otra modalidad de tratamiento utilizada para aliviar los síntomas del CCSR es la embolización arterial. Se emplea para reducir el volumen del tumor, inhibir la función tumoral y aliviar el dolor. Las sustancias embolizadoras que se utilizan comprenden la espuma de alcohol de polivinilo y la gelatina quirúrgica.

(2) Termoablación. Se ha utilizado tanto la crioablación como la ablación por radiofrecuencia para aliviar los síntomas de los pacientes con metástasis solitarias. Estas intervenciones pueden estar limitadas por la localización y el tamaño de los tumores.

III. FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

A. Descripción y diagnóstico

Los feocromocitomas se originan en las células cromafines, sobre todo en la médula suprarrenal (90 % de los casos), mientras que los paragangliomas son tumores histológicamente indiferenciables que se originan en otras localizaciones (p. ej., cuerpo de la carótida/base del cráneo, vejiga urinaria, corazón y órgano de

Zuckerkandl). En Estados Unidos, cada año se diagnostican unos 800 casos y aunque estos tumores se observan en hasta el 0,3 % de las autopsias, son la causa de menos del 0,5 % de todos los casos de hipertensión arterial. El feocromocitoma puede ser hereditario, como parte del síndrome de MEN (MEN-2a, MEN-2b), o familiar, sin ninguna otra manifestación del síndrome de MEN. Cuando forma parte del síndrome de MEN, casi siempre es benigno. También puede aparecer en conjunción con la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge-Weber y el síndrome de Carney. Los pacientes con feocromocitoma pueden presentar hipertensión arterial mantenida o episódica, pero normalmente la hipertensión no se correlaciona con el grado de producción de catecolaminas. El diagnóstico del feocromocitoma se basa en la anamnesis y la exploración física minuciosas, el aumento de las concentraciones de catecolaminas en el plasma y la orina (incluidas la adrenalina, la noradrenalina, la dopamina y las metanefrinas totales), pruebas de imagen como la TC o la RM y/o la gammagrafía con ^{133}I-metayodobencil-guanidina (MIBG). Aunque el feocromocitoma es un tumor inusual, hay que detectarlo y tratarlo enseguida debido a su elevada morbilidad y posible mortalidad (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio). La incidencia de los tumores malignos es de en torno al 10 %, y la única prueba categórica de la malignidad de un tumor es la enfermedad metastástica, ya que no existen criterios histopatológicos concluyentes de malignidad. La tasa de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con feocromocitoma maligno oscila entre el 36 % y el 44 %.

B. Tratamiento

1. **Cirugía.** La cirugía es el único tratamiento definitivo para el feocromocitoma y exige una preparación previa meticulosa para conseguir el control de la presión arterial y evitar una crisis hipertensiva y un desenlace mortal como consecuencia de la intervención quirúrgica. De 1 a 2 semanas antes de la intervención quirúrgica se inicia el tratamiento con fenoxibenzamina, un bloqueante α-adrenérgico, en una dosis de 10 mg a 20 mg v.o. tres o cuatro veces al día. Muchos pacientes necesitan la adición de β-bloqueantes, que están indicados para la taquicardia persistente; no obstante, *para evitar una crisis hipertensiva como consecuencia de la vasoconstricción sin oposición, no hay que administrar* β-*bloqueantes antes de los antagonistas de los receptores* α. También se han utilizado satisfactoriamente otros bloqueantes adrenérgicos α como la prazosina, un antagonista selectivo de los receptores a1, para la preparación preoperatoria del feocromocitoma. También puede utilizarse metirosina en dosid de 250 mg cuatro veces al día (máximo de 4 g/día), pero se asocia a efectos secundarios frecuentes. Durante la operación, la presión arterial puede controlarse con nitroprusiato. Es básico el aislamiento quirúrgico de los tumores primarios insensibles; por tanto, si se piensa en un posible feocromocitoma o paraganglioma hay que remitir al paciente a un cirujano con experiencia que trate habitualmente este tipo de neoplasia maligna. Por lo general no se recomienda la suprarrenalectomía contralateral de una glándula sana en los pacientes con incidencia elevada de enfermedad bilateral (p. ej., MEN-2), a pesar del alto riesgo de afectación

posterior. En los pacientes con enfermedad metastástica, no hay indicios que avalen la mejora de la supervivencia después de la citorreducción quirúrgica local. Hay que cuantificar las concentraciones de catecolaminas y metanefrinas 1 semana después de la intervención quirúrgica para confirmar la extirpación total del tumor. Se calcula que la mortalidad quirúrgica es de alrededor del 2 % y suele correlacionarse con la gravedad de la hipertensión arterial. Los pacientes cuya enfermedad benigna localizada se ha extirpado por completo, deberían tener una esperanza de vida normal; no obstante, es obligatorio realizar un seguimiento postoperatorio estrecho debido a la posibilidad de que queden restos de tumor y porque el 10 % de los pacientes tiene metástasis y otro 10 % tiene múltiples tumores primarios en el momento del diagnóstico. El seguimiento debe comprender anamnesis, exploración física, determinación de catecolaminas y metanefrinas y una TC inicialmente a intervalos de 3 meses y luego una vez al año.

2. **Quimioterapia.** Dada su escasa eficacia, la quimioterapia se reserva para la enfermedad metastástica inoperable que supone una amenaza inminente.
   - La ciclofosfamida en dosis de 750 mg/m^2 i.v. asociada con vincris-tina en dosis de 1,4 mg/m^2 i.v. el día 1 y dacarbazina a razón de 600 mg/m^2 i.v. los días 1 y 2 repetida al cabo de 3 a 4 semanas se tradujo en una respuesta objetiva en el 61 % de los pacientes, con un descenso de las concentraciones de catecolaminas/metanefrinas en el 74 % de los casos y con una mediana de duración de la respuesta de 28 meses como término medio y una toxicidad global mínima.
   - La estreptozocina sola y asociada a otros antineoplásicos ha producido resultados favorables en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo, y a veces también se ha utilizado en el feocromocitoma.

     Las estrategias novedosas para el tratamiento del feocromocitoma y paraganglioma maligno recidivante comprenden los ITC (p. ej., sunitinib, pazopanib), que actualmente están evaluándose en ensayos clínicos multicéntricos de fase II basándose en la experiencia anecdótica alentadora con estos fármacos.
3. **Radioterapia.** Por lo general, las células del feocromocitoma captan y concentran activamente el ^{133}I-MIBG con una sensibilidad y una especificidad elevadas. Por consiguiente, el ^{133}I-MIBG radioterápico en dosis altas se ha utilizado durante mucho tiempo para tratar el feocromocitoma en los tumores metastásicos con avidez por el MIBG. No obstante, esta estrategia acarrea una mielotoxicidad considerable y por desgracia tiene un escaso efecto paliativo, de modo que lo mejor es combinarlo con la participación en un ensayo clínico. La radioterapia externa y las estrategias estereotácticas como el Gamma Knife® y el CyberKnife® pueden proporcionar control local en las metástasis focales sintomáticas o que suponen una amenaza.

Lecturas recomendadas

Carcinoma tiroideo

AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodule. *Endocr Pract.* 2006;12(1):63–102.

Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167–1214.

Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. American Thyroid Association Guidelines Task Force. *Thyroid.* 2009;19:565–612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009;19:1295.

Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:17–44.

Carcinoma corticosuprarrenal

Bornstein SR. Stratakis CA. Chrousos GP. Adrenal cortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med.* 1999;130:759–771.

Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenal cortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(3):657–666.

Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi R, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309–340.

Strosberg JR, Hammer GD, Doherty GM. Management of adrenocortical carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:752–758.

Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69: 487–500.

Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2372–2380.

Feocromocitoma

Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;109:267–273.

Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical

management. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:7–12.
Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat. Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:92–102.
Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery.* 2009;146:1158–1166.

Melanomas y otras neoplasias cutáneas malignas

Ragini Kudchadkar y Jeffrey S. Weber

En 2009, más de un millón de estadounidenses fueron diagnosticados de cáncer de piel, lo que convirtió a este tipo de cáncer en el más frecuente en Estados Unidos y representó una morbilidad considerable. El melanoma representó unos 68 720 casos y se calcula que fue la causa de 8 650 muertes en 2009, una cifra que sobrepasa con creces el número de muertes causadas por todas las demás neoplasias cutáneas malignas juntas. La incidencia del melanoma sigue aumentando a un ritmo mayor que la de cualquier otro cáncer en Estados Unidos, salvo el cáncer no microcítico de pulmón en las mujeres. En 2009 se diagnosticaron unos 5 890 casos de cáncer de piel no epitelial. Estos tumores de piel menos frecuentes comprenden el cáncer de células de Merkel, el sarcoma de Kaposi (v. cap. 25) y la micosis fungoide (MF).

I. MELANOMA

A. Evolución natural

1. **Etiología y epidemiología.** El melanoma se origina en los melanocitos productores de pigmento que migran a la piel y a los ojos desde la cresta neural durante el desarrollo embriológico. En torno al 5 % de los melanomas aparece en localizaciones no cutáneas, como los ojos y la mucosa de la bucofaringe, los senos, la vagina y el ano. Los pacientes pueden llegar a la consulta con afectación de los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia sin que se identifique ningún tumor primario. Esto sucede en alrededor del 5 % de los casos. El melanoma es más frecuente en los hombres que en las mujeres y la máxima incidencia se observa aproximadamente a los 50 años de edad. Debido a la juventud de muchos de los pacientes con melanoma, esta enfermedad tiene un impacto notable en el promedio de años de vida perdidos por paciente en Estados Unidos. La incidencia de esta enfermedad ha aumento en Estados Unidos hasta el punto de que en la actualidad, el melanoma es el sexto cáncer más frecuente en los hombres o las mujeres. Es de suponer que el considerable incremento de la incidencia se debe a una mayor exposición a la luz solar (principalmente la radiación ultravioleta B), y se cree que las personas con mayor riesgo de presentar un melanoma son las que se someten a una exposición solar intensa intermitente, en particular las personas de piel clara, pelirrojas o rubias, y de ojos azules o verdes. El énfasis cultural en la piel bronceada como indicador de buena salud física y belleza ha tenido un papel muy importante en el

incremento de la incidencia. La desaparición de la capa de ozono también puede ser un factor contribuyente. Las regiones soleadas de Estados Unidos son las que tienen la mayor incidencia de melanoma, especialmente California, Florida, Arizona y Texas, que comprenden tres de los cuatro estados más populosos de Estados Unidos. Un subtipo concreto de melanoma, el melanoma del lentigo maligno, que con frecuencia aparece en la cara, puede estar más estrechamente asociado a la exposición solar profesional prolongada y se observa en los agricultores y en otras personas que trabajan al aire libre. Hay que hacer hincapié en la educación del paciente en la prevención, que comprende el uso de ropa que proteja del sol, la práctica de actividades al aire libre evitando las horas del día de mayor radiación solar, el uso de filtros solares tópicos, no utilizar los dispositivos de bronceado artificial, realizar autoexploraciones de la piel y evitar el bronceado («piel bronceada = piel dañada»). Las personas con xerodermia pigmentosa, un trastorno autosómico recesivo, suelen presentar múltiples carcinomas basocelu-lares y escamosos y melanomas cutáneos, porque su piel carece de la capacidad para reparar el daño provocado por la radiación ultravioleta.

2. **Lesiones precursoras, genética y melanoma familiar.** Los melanomas se originan no sólo a partir de nevos atípicos esporádicos o familiares, sino también a partir de otros nevos congénitos y adquiridos; no obstante, en torno a la mitad de los melanomas cutáneos se originan sin una lesión precursora bien definida. Las personas con más de 20 nevos benignos corren un mayor riesgo de presentar un melanoma. Cerca del 10 % de los pacientes con melanoma tienen antecedentes familiares de este tipo de cáncer. Hay que controlar minuciosamente a los pacientes con estos factores de riesgo, y extirpar las lesiones de aspecto sospechoso o cuya apariencia experimente un cambio de color, forma o altura, o que han sangrado. El síndrome de melanoma familiar atípico con nevos múltiples se caracteriza por una media de edad temprana en el momento del diagnóstico (34 años) y múltiples lesiones. La mutación de la línea germinativa que se observa con mayor frecuencia en el melanoma familiar se da en el antioncogén *CDKN2A*. También se han observado mutaciones en *CDKN2A, PTEN, NRAS* y *BRAF* en el melanoma no familiar.
3. **Tipos y aspecto de las lesiones primarias.** El cuadro clínico, habitual-mente conocido como «ABCD», que alerta de un posible melanoma consiste en:
   - *A*simetría de la lesión.
   - *B*ordes irregulares.
   - Múltiples tonos de *c*olor.
   - *D*iámetro mayor de 6 mm (es decir, «mayor que el diámetro de una goma de borrar acoplada al extremo de un lápiz»).

   Otras características preocupantes comprenden el crecimiento reciente de la lesión, cambios en la pigmentación, ulceración, prurito o sangrado. Cualquier lesión pigmentada que reaparezca tras su escisión debe valorarse de nuevo mediante biopsia. Las lesiones cutáneas no

pigmentadas que se comportan como un melanoma deben examinarse mediante tinción inmunohistoquímica con S-100 y HMB-45, ya que del 1 % al 2 % de los melanomas son amelanóticos.

Existen cuatro tipos clínicos de melanoma cutáneo primario. El melanoma de diseminación superficial es el tipo más habitual y representa el 70 % de los melanomas. Se observa con frecuencia en el tronco de los hombres y las extremidades inferiores de las mujeres. El melanoma nodular comprende del 10 % al 15 % de los melanomas y presenta una fase de crecimiento vertical temprano. Aparece con frecuencia en el tronco de los hombres. Las lesiones asociadas a la exposición solar intermitente frecuente (50-60 %) presentan mutaciones en el gen *BRAF,* pero no en el gen *C-KIT*. El melanoma del lentigo maligno representa cerca del 10 % de los casos. Se caracteriza por la presencia de lesiones planas y grandes (1-5 cm) en los brazos, las manos y la cara del anciano (me-diana de edad 70 años) en particular y se conoce por una fase de crecimiento radial relativamente prolongada. El melanoma lentiginoso acro se observa en alrededor del 3 % al 5 % de los casos y aparece sobre todo en las palmas de las manos, las plantas de los pies y debajo de las uñas de los dedos de manos y pies. Este subtipo de melanoma se observa con mayor frecuencia en las personas de piel oscura y se considera que no está tan relacionado con la exposición solar como los otros subtipos. Las mutaciones en los exones 9 y 11 del gen *C-KIT* se observan con más frecuencia en el melanoma lentiginosoacro y los melanomas mucosos que en otros subtipos, pero aun así sólo aparecen en alrededor del 20 % al 30 % de estos casos.

En general, se cree que el melanoma presenta dos fases de crecimiento diferenciadas: una fase radial inicial durante la que el melanoma crece horizontal y superficialmente por encima de la lámina basal de la piel, que con el tiempo se sigue de una fase de crecimiento vertical caracterizada por la invasión profunda con exposición a los vasos linfáticos y sanguíneos. Se cree que durante la fase de crecimiento vertical es cuando hay más probabilidades de que aparezcan metástasis.

4. **Patrones de diseminación.** El melanoma es proclive a la diseminación ganglionar directa supuestamente a través del sistema linfático, pero un porcentaje considerable de lesiones también presenta diseminación por vía hemática. Las localizaciones metastásicas habituales com prenden el pulmón, el hígado, los huesos, las zonas subcutáneas y, sobre todo en los estadios tardíos, el cerebro. No obstante, el melanoma puede diseminarse a casi cualquier localización y puede imitar el patrón de diseminación de prácticamente cualquier tumor sólido maligno. Tras el diagnóstico, alrededor del 25 % de los pacientes presentará metástasis viscerales. Otro 15 % puede presentar enfermedad limitada a los ganglios linfáticos. Los pacientes con afectación ganglionar o metastásica sin ninguna localización primaria evidente pueden haber sufrido una remisión espontánea del tumor primario, un fenómeno que puede ser atribuible a cierto grado de intervención del

sistema inmunitario. Lo interesante es que estos pacientes pueden tener un pronóstico mejor que los pacientes que presentan un estadio parecido con un tumor primario conocido. Hay que analizar el material de la biopsia de los pacientes con «cáncer primario oculto» mediante tinción inmunohistoquímica con S-100 y HMB-45 para determinar si se trata de un melanoma o no.

5. **Melanoma ocular.** El melanoma ocular es el cáncer de ojo más frecuente en el adulto. Puede aparecer en cualquier estructura ocular que contenga melanocitos, aunque la localización predominante es la úvea, seguida de la coroides, el cuerpo ciliar y el iris, en orden de frecuencia descendente. El tratamiento habitual puede consistir en la enucleación (con frecuencia mediante una técnica de mínima manipulación o *no touch*) o la braquiterapia con radioisótopos como el yodo-125. Un estudio aleatorizado de amplio alcance publicado recientemente que estudió ambos tratamientos mostró que, para los tumores uveales primarios de menos de 5 mm de profundidad, el resultado de supervivencia era idéntico. La mayoría de las ocasiones este tumor metastatiza en el hígado y parece que no es menos sensible a los biofármacos y la quimioterapia que el melanoma cutáneo.

B. Estadificación

El melanoma se estadifica según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (tablas 14-1 a 14-3). Hay que realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas en todos los pacientes, prestando especial atención a la piel, incluido el cuero cabelludo, las mucosas y los ganglios linfáticos regionales. Las pruebas de laboratorio deben comprender un hemograma completo, nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa sérica en la situación inicial. Se realiza una radiografía de tórax basal para determinar si hay lesiones pulmonares. Puede plantearse la posibilidad de una tomografía computarizada (TC) si está justificado clínicamente. La elevación de los resultados de las pruebas funcionales hepáticas justifica realizar más estudios de imagen hepáticos, por lo general con TC. El dolor óseo idiopático también debe evaluarse con TC o resonancia magnética. Las lesiones primarias de un grosor de 1 mm o mayores comportan un alto riesgo de afectación de los ganglios linfáticos regionales; por tanto, se recomienda el uso del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela para las lesiones de 0,76 mm a 1 mm o más de grosor.

C. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento habitual para las lesiones cutáneas que se sospeche que pueden ser un melanoma es la biopsia por escisión antes que la biopsia por incisión o por «rasurado». Posteriormente es necesaria una escisión amplia y profunda para obtener unos márgenes sin tumor suficientes, ya que es sabido que el melanoma tiene propensión a la recidiva local. Aunque existen algunas variaciones en las recomendaciones, la mayoría de los expertos aconseja un margen sin tumor de 1 cm para los melanomas de menos de 1 mm de grosor y un margen de 1 cm a 2 cm para las lesiones primarias más profundas si es técnicamente posible, según las directrices de la National Comprehensive Cancer Network. Además, para las

lesiones primarias con un mínimo de 1 mm se recomienda el mapeo linfatico con biopsia del ganglio centinela. Se evalúan las «zonas de drenaje» de los ganglios linfáticos a través de un ganglio linfático específico (ganglio centinela, a veces más de uno) en el que generalmente aparecen primero las metástasis diseminadas por vía linfática. La ausencia de afectación tumoral en el ganglio linfático se asocia a un menor riesgo de diseminación ganglionar y recidiva en general y hace innecesaria una disección posterior de ese drenaje ganglionar. En el reciente ensayo clínico Multi-Center Sentinel Lymph Node Trials 1, 1 347 pacientes con melanomas primarios de 1,2 mm a 3,5 mm, que se consideraba que tenían un riesgo intermedio de recidiva se asignaron aleatoriamente a recibir observación o una biopsia del ganglio centinela, con una linfadenectomía si la biopsia daba positivo y sólo observación si daba negativo. Se realizaba una linfadenectomía diferida en caso de recidiva ganglionar en cualquiera de ambos grupos. Los resultados preliminares de este ensayo clínico sugieren que realizar una biopsia del ganglio centinela no confirió ninguna ventaja de supervivenciaen este grupo de riesgo, aunque redujo el riesgo relativo de recidiva en cualquier localización en un 26 %, redujo la probabilidad absoluta de recidiva locorregional del 15,6 % al 3,4 % y confirmó que los pacientes con una biopsia positiva del ganglio centinela tenían un peor resultado que aquellos con biopsia negativa.

TABLA 14-1 Sistema de estadificación TNM del melanoma

Tumor primario (T)	Grosor (mm)	Ulceración
T1	≤ 1,0	a = sin ulceración y mitosis < 1/mm^2 b = con ulceración o mitosis ≥ 1/mm^2
T2	1,01-2,0	a = sin ulceración b = con ulceración
T3	2,01-4,0	a = sin ulceración b = con ulceración
T4	> 4,0	a = sin ulceración b = con ulceración

Ganglios linfáticos regionales (N)	Número de ganglios linfáticos	Afectación
N1	1	a = microscópica b = macroscópica
N2	2-3	a = microscópica b = macroscópica c = lesiones «en tránsito» o «satélites» presentes, pero sin afectación ganglionar
N3	≥ 4	Esta clasificación también se aplica si hay lesiones «en tránsito» o «satélites» presentes con metástasis ganglionares

Metástasis a distancia (M)	Localización metastásica	LDH sérica
M1a	Ganglionar, cutánea o subcutánea a distancia	No está elevada
M1b	Pulmón	No está elevada
M1c	Todas las demás localizaciones viscerales	No está elevada
M1c	Cualquiera	Está elevada

LDH, lactato deshidrogenasa.
De Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC cancer staging manual* (7.ª ed.). New York;Springer; 2010.

TABLA 14-2 Niveles de Clark de invasión

Nivel	Descripción
I	Limitado a la epidermis
II	Invade la dermis papilar
III	Se extiende a la unión entre la dermis papilar y reticular
IV	Invade la dermis reticular
V	Invade la grasa subcutánea

TABLA 14-3 Supervivencia aproximada en el melanoma basada en la clasificación por estadios

Estadio	TNM (anatomopatológica)	Supervivencia a los 5 años (porcentaje)
IA	T1a	95
IB	T1b	90
	T2a	89
IIA	T2b	77
	T3a	
IIB	T3b	65
	T4a	
IIC	T4b	45
IIIA	N1a	53
	N2a	49
IIIB	N1b	51
	N2b	46
IIIC	N3	27
IV	M1a	19
Todos los demás	M	<10

De Balch CM, Gershenwal JE, Soong SJ, y cols. Versión definitiva del sistema de estadificación y clasificación del melanoma del AJCC de 2009. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2199-2206.

D. Tratamiento complementario

El estudio E1684 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) es un ensayo clínico aleatorizado de amplio alcance del tratamiento complementario con interferón (IFN)-α2b realizado en pacientes con lesiones primarias profundas (> 4 mm de grosor) o afectación de los ganglios linfáticos regionales, que reveló una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global en el grupo tratado en comparación con el grupo de observación. La pauta utilizada fue IFN a razón de 20 millones UI/m^2 i.v. 5 días por semana durante 4 semanas (como «fase de carga»), seguido de 100 millones de UI/m^2 s.c. 3 días por semana durante 48 semanas como fase de mantenimiento. La toxicidad fue considerable, pero el análisis de la calidad de vida puso de manifiesto un beneficio global. El estudio de

seguimiento que comparó la observación frente a la misma pauta de IFN y frente a una pauta de dosis más bajas, el ECOG 1690, también reveló una ventaja de supervivencia sin enfermedad significativa frente a la rama de observación, pero no un beneficio en la supervivencia global para la pauta de altas dosis. La diferencia entre ambos estudios puede ser que los pacientes de la rama de observación en el ensayo posterior (1 690) quizá fueron tratados con inmunoterapia (p. ej., IFN o interleucina [IL]-2) en el momento de la recidiva. Varios metaanálisis recientes de ensayos clínicos aleatorizados de IFN en altas dosis han revelado que aunque se obtiene una ventaja estadísticamente significativa y sistemática en la supervivencia sin recidiva, el beneficio en la supervivencia global es muy moderado y oscila entre el 2 % y el 3 %. No obstante, dado que los pacientes con tumores primarios cutáneos profundos y/o afectación ganglionar tienen un alto riesgo de recidiva metastásica y que la mayoría de los pacientes que experimentan una recidiva metastásica morirán a causa de su enfermedad, es razonable tratar a estos pacientes de alto riesgo con IFN complementario en altas dosis o considerar la posibilidad de que participen en un ensayo clínico.

La monoquimioterapia posquirúrgica no ha demostrado ser más beneficiosa que la observación sola, y el IFN en altas dosis con quimioterapia no lleva a una diferencia en la supervivencia sin recidiva ni la supervivencia global entre las ramas de monoterapia y politerapia. El interferón pegilado, que prolonga la semivida del fármaco y así permite su administración semanal, se ha evaluado en varios ensayos clínicos simultáneamente en el melanoma resecado. Hubo una ventaja en la supervivencia sin enfermedad a favor del interferón pegilado sólo en los pacientes cuyas lesiones se detectaron en la biopsia del ganglio centinela.

E. Tratamiento de las metástasis

1. Consideraciones generales sobre el tratamiento sistémico

a. Selección de los pacientes. Aunque el melanoma se considera relativamente quimiorresistente, ciertos factores pronósticos favorables llevan a una supervivencia más prolongada con monoquimioterapia o con poliquimioterapia, o incluso con IL-2 en altas dosis. Estos factores comprenden una puntuación de 0 o 1 en la escala del estado general del ECOG; metástasis subcutáneas, ganglionares o pulmonares con concentraciones normales de lactato deshidrogenasa (enfermedad M1a o M1b); ausencia de quimioterapia anterior; función hepática, renal y de la médula ósea normal, y ausencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC). La base biológica de estas observaciones no se ha determinado por completo. Al considerar el posible tratamiento para los pacientes con melanoma en esta dio IV, hay que tener en cuenta las características del paciente, además de la evolución natural de su enfermedad metastásica. Hay que contemplar la resección quirúrgica para una o incluso dos localizaciones metastásicas que sean resecables con una intervención quirúrgica razonable asociada a una morbilidad moderada. Si esto no resulta, para la enfermedad irresecable hay que valorar si el paciente presenta una enfermedad indolente, lo que sugeriría que la inmunoterapia podría ser útil, o una enfermedad más agresiva, lo que

indicaría que están justificadas otras estrategias. Aunque en los pacientes con enfermedad metastásica la primera opción que hay que considerar debe ser la participación en un ensayo clínico, hay que plantearse el uso de IL-2 en altas dosis en el subgrupo de pacientes que cumplen los requisitos para recibir este riguroso tratamiento.

2. **Biofármacos.** Esta clase de fármacos se ha valorado con exhaustividad en el melanoma, una histología en la que han demostrado cierta eficacia.
   - **a.** Parece que la **interleucina 2 (IL-2)** es el fármaco más activo aprobado actualmente para los pacientes con metástasis viscerales. Se utiliza la mayoría de las veces en una pauta de altas dosis que consiste en 600 000 UI/kg administradas en infusiones i.v. de 15 min cada 8 h hasta un máximo de 14 dosis los días 1 y 15 cada 6 a 8 semanas. Esta pauta produce respuestas en el 15 % al 20 % de los pacientes, con una tasa de respuestas completas del 5 % al 6 %, muchas de ellas de larga duración. Una revisión de los datos del National Cancer Institute obtenidos con la IL-2 en altas dosis reveló una tasa de respuesta del 50 % en los pacientes con enfermedad limitada sólo a localizaciones cutáneas/subcutáneas (es decir, enfermedad M1a). Puesto que este fármaco se asocia a un síndrome de extravasación capilar que puede comprender hipotensión arterial, retención de líquidos, hipoperfusión renal y hepática y edema pulmonar, la dosis y la pauta expuestas antes exigen asistencia hospitalaria en un entorno controlado, con personal de enfermería y médicos experimentados y expertos en su uso. Teniendo en cuenta estos efectos, los pacientes tienen que gozar de una salud relativamente buena y hay que realizar una prueba de esfuerzo cardíaca antes del tratamiento en cualquier persona mayor de 50 años o cualquier paciente con múltiples factores de riesgo cardíaco. Cabe señalar que en las publicaciones más antiguas, la dosis de IL-2 puede no expresarse en unidades internacionales. Por tanto, al comparar distintos estudios, una regla general para realizar la conversión es 1 mg = 3 × 106 unidades Cetus = 6 × 106 unidades Roche = 18×10^6 UI.
   - **b.** El **interferón (IFN) (α2b y α2a)** se ha estudiado utilizando una amplia variedad de dosis, pautas y vías de administración desde 3×10^6 UI/ m^2 a 50×10^6 UI/m^2 administradas por vía s.c., i.m. o i.v., de tres a cinco veces por semana. En distintos estudios se ha observado que estos fármacos generan unas tasas de respuesta de aproximadamente del 10 % al 15 %. Además, algunos pacientes pueden tener enfermedad estable durante muchos meses o más tiempo. Respecto a la pauta de administración, algunos investigadores creen que las dosis altas de IFN (20 MUI/m^2 i.v., como las que se administran en el tratamiento complementario) actúan más mediante la inhibición de la proliferación de las células tumorales, mientras que las dosis bajas (≤ 5 MUI/m^2 s.c.) pueden ser más inmunoestimulantes. En general, el IFN no se utiliza con frecuencia en la enfermedad metastásica, aunque una población selecta de pacientes con enfermedad limitada puede beneficiarse de este

tratamiento.

c. El **ipilimumab** es un anticuerpo humano de tipo G1 dirigido contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico, que se expresa en los linfocitos T activados. Se ha evaluado exhaustivamente en el melanoma en estadio IV y es un fármaco activo, con unas tasas de respuesta objetiva del 7 % al 20 %. Muchas respuestas son duraderas y se ha demostrado que da lugar a nuevos patrones de respuesta, con regresión lenta durante 6 a 12 meses, progresión seguida de regresión, y aparición de nuevas lesiones, mientras otras lesiones basales siguen experimentado regresión. También se ha demostrado que el ipilimumab tiene unos efectos secundarios relacionados de forma directa con su mecanismo de acción inmunitario, denominados *efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario*, que comprenden exantema, colitis con diarrea, hepatitis, pancreatitis e hipofisitis que lleva a insuficiencia hipofisaria. En un ensayo clínico realizado en 670 pacientes, se ha comunicado que el ipilimumab administrado en una dosis de 3 mg/kg junto con una vacuna peptídica en el melanoma recidivante/resistente al tratamiento lleva a una supervivencia global superior en comparación con la vacuna peptídica sola. Este es el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado positivo que se ha llevado a cabo en el melanoma en estadio IV y ha establecido un nuevo tratamiento de referencia.

d. Inhibidores de la tirosina cinasa/transducción de la señal. Estas «pequeñas moléculas» inhibidoras, entre ellas los inhibidores de múltiples tirosina cinasas sorafenib y sunitinib que probablemente inhiben la angiogenia relacionada con el tumor, se han investigado y poseen poca actividad en monoterapia o cuando se añaden a la quimioterapia en el melanoma en estadio IV. Se han llevado a cabo ensayos clínicos con carboplatino y paclitaxel junto con sorafenib a partir de los datos obtenidos en estudios unicéntricos de fase II prometedores. Por desgracia, el ensayo PRISM financiado por Bayer no reveló una diferencia en la mediana de supervivencia ni la supervivencia global entre el carboplatino y el paclitaxel con o sin sorafenib administrados como tratamiento de segunda línea.

El reciente descubrimiento de que hasta el 50 % de los melanomas tiene una mutación activadora común en el gen *BRAF,* concretamente en la posición 600 (V600E), ha llevado a la valoración de una serie de pequeñas moléculas inhibidoras de RAF en el melanoma en estadio IV. Algunos datos iniciales muy prometedores, de un ensayo clínico de fase II de 30 pacientes con el inhibidor oral de *BRAF* PLX-4032 de Plexxicon-Roche, mostraron en una tasa de respuesta objetiva del 70 % en pacientes que en su mayoría presentaban melanoma resistente con una mutación V600E. En la actualidad, este fármaco está evaluándose en un ensayo clínico de fase II en segunda línea y en un ensayo clínico aleatorizado de fase III en primera línea, en el segundo caso en comparación con la dacarbazina sola.

Se ha demostrado que cerca del 20 % de los pacientes con melanoma mucoso presentan una mutación activadora de *C-KIT* en los exones 9, 11 o ambos. Esto también puede llevar a la amplificación de *C-KIT*. En un ensayo clínico piloto de alcance reducido y en una serie de publicaciones anecdóticas, el bloqueo del gen *C-KIT* con el inhibidor oral imatinib provocó una regresión rápida y espectacular de la enfermedad en los pacientes con melanoma mucoso con mutación de *C-KIT;* no obstante, todavía se desconoce la duración de estas respuestas.

e. Asociaciones de biofármacos. Su papel está estudiándose, pero de momento no se ha demostrado que ofrezcan alguna ventaja.

3. Quimioterapia

a. Monoquimioterapia. La mayoría de los antineoplásicos que se utilizan con frecuencia en otros tipos de tumores son inactivos en esta enfermedad. Varios fármacos poseen una actividad moderada en el melanoma, con la obtención de respuestas sobre todo en el pulmón y las localizaciones no viscerales y normalmente en los pacientes no encamados con pocos o ningún síntoma de enfermedad.

(1) Históricamente, la **dacarbazina** ha sido el fármaco más utilizado en monoterapia para el tratamiento del melanoma metastásico. Las dosis más utilizadas son 200 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 cada 3 semanas o 750 mg/m^2 a 800 mg/m^2 i.v. el día 1 cada 4 a 6 semanas. La mayoría de las respuestas obtenidas con este fármaco se encuentran en localizaciones subcutáneas o ganglionares. Las tasas de respuesta oscilan entre el 10 % y el 20 % y la mediana de tiempo hasta la progresión es de 2 a 3 meses.

(2) Fármacos que contienen platino. El cisplatino a razón de 100 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas *o* el carboplatino en dosis de 400 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas parecen poseer una eficacia parecida.

(3) Taxanos. Se administra docetaxel en dosis de 60 mg/m^2 a 100 mg/m^2 en infusiones i.v. de 1 h cada 3 semanas *o* paclitaxel en dosis de 135 mg/m^2 a 215 mg/m^2 en infusiones i.v. de 3 h cada 3 semanas.

(4) La **temozolomida** es un derivado oral del imidazol que se convierte por procesos bioquímicos en el intermediario activo (dacarbazina) monometil tiazenoimidazol carboxamida en un medio ácido con una penetrancia considerable en el SNC; de ahí la capacidad para producir respuestas clínicas en la difícil subpoblación de pacientes con metástasis en el SNC. Se administra habitualmente en una dosis de 150 (mg/m^2)/día a 200 (mg/m^2)/día v.o. durante 5 días cada 28 días o de manera continua durante 6 a 8 semanas en una dosis de 75 mg/m^2, con una eficacia equivalente.

(5) Los **alcaloides de la vinca** como la vinblastina y las **nitrosoureas** como la carmustina se han empleado principalmente en asociaciones y poseen una actividad moderada en monoterapia.

b. Poliquimioterapia. Pese a décadas de ensayos clínicos, ninguna pauta de

poliquimioterapia se ha convertido en un tratamiento de referencia. Aunque múltiples pautas han puesto de manifiesto unas altas tasas de respuesta en ensayos clínicos no aleatorizados o de una única rama de fase II, no existen datos concluyentes de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta y la mediana de supervivencia en comparación con la monoterapia, por lo general dacarbazina. Aunque un estudio de fase II de la «pauta de Dartmouth» sugirió una tasa de respuesta más alta que con la dacarbazina sola, un ensayo clínico de fase III no puso de manifiesto una diferencia significativa en la supervivencia sin progresión ni la supervivencia global en comparación con la dacarbazina sola. Actualmente, la asociación de cisplatino, vinblastina y dacarbazina/temozolomida es una pauta de poliquimioterapia aceptable fuera de protocolo (tabla 14-4). El carboplatino asociado a paclitaxel cada 3 semanas está convirtiéndose en la pauta de politerapia más utilizada fuera de protocolo a partir de los resultados de la rama de referencia del ensayo PRISM que se ha indicado antes (v. apartado I.E.2.d).

TABLA 14-4 Politerapia sistémica para el melanoma

Pauta	Dosificación de los fármacos
BCDT («pauta de Dartmouth»)	Carmustina, 150 (mg/m^2)/día el día 1 cada 6 semanas Cisplatino, 25 (mg/m^2)/día los días 1-3 cada 3 semanas Dacarbazina, 220 (mg/m^2)/día los días 1-3 cada 3 semanas Tamoxifeno, 20 mg/día v.o.
CVD	Cisplatino, 20 (mg/m^2)/día los días 1-4 cada 3 semanas Vinblastina, 1,6 (mg/m^2)/día los días 1-4 cada 3 semanas Dacarbazina, 800 mg/m^2 el día 1 sólo cada 3 semanas
Bioquimioterapia*	CVD como se ha indicado antes, asociada con: IL-2, 9 MUI/m^2 una vez al día en infusión intravenosa continua los días 1-4 (96 h)* IFN-α2b, 5 MU/m^2 s.c. los días 1-5, 7, 9, 11 y 13 G-CSF 5 mg/kg s.c. una vez al día los días 7-16 Repetir la tanda cada 21 días hasta un máximo de 4 tandas
Ciclofosfamida e IL-2 en dosis moderadas	Ciclofosfamida, 350 mg/m^2 en IIY el día 1 IL-2, 22 MUI/m^2 en IIY los días 4-8 y 11-15 Repetir la tanda cada 21 días hasta 3 tandas. A partir de entonces administrar cada 28-42 días

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IFN, interferón; IL, interleucina; i.v., intravenosa; IIY, en infusión intravenosa en Y; s.c., subcutánea.
*El día 1, iniciar la administración de IL-2 de 2 h a 3 h después de la quimioterapia.

4. Bioquimioterapia. Tres estudios aleatorizados han comparado la asociación de poliquimioterapia (cisplatino, vinblastina y dacarbazina) con los

biofármacos IL-2 e IFN frente a la pauta de quimioterapia sola. La primera comparación aleatorizada que se publicó mostró una mejora de la tasa de respuesta y la mediana de tiempo hasta la progresión (4,9 meses frente a 2,4 meses) con la quimioterapia asociada a bioterapia. Por desgracia, los estudios de confirmación no han mostrado ninguna diferencia en la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad ni la mediana de supervivencia. Un estudio de fase II publicado recientemente de bioquimioterapia administrada con IL-2 en una pauta descendente, seguida de tratamiento de mantenimiento con IL-2 en los pacientes estables o que respondían, se tradujo en una mediana de supervivencia favorable de más de 12 meses. Aunque la selección de los pacientes pudo haber influido en este resultado favorable, las elevadas tasas de respuesta observadas con esta pauta sugieren que es una opción razonable para los pacientes no tratados con enfermedad de crecimiento rápido o como pauta prequirúrgica antes de una resección planificada de la enfermedad locorregional voluminosa en estadio III.

F. Tratamiento regional

1. **Perfusión local.** En los pacientes con metástasis subcutáneas limitadas a una única extremidad, la canulación arteriovenosa y la perfusión de esa extremidad con fármacos como el melfalán, el cisplatino o el factor de necrosis tumoral α, a menudo con hipertermia, producen unas concentraciones de fármacos en los tejidos más altas que las que pueden alcanzarse mediante la administración intravenosa. Con frecuencia, los estudios de fase II revelan unas tasas de respuesta asombrosas. La cuestión de si este tratamiento confiere alguna ventaja de super-vivencia en comparación con el tratamiento sistémico sigue siendo polémica. Debido a factores como el coste, el equipo necesario y la formación que requiere el médico aplicar esta técnica, su viabilidad es reducida. En teoría, el tratamiento mediante infusión arterial hepática es atractivo para el melanoma ocular con metástasis exclusivamente hepáticas; en la actualidad están llevándose a cabo estudios para evaluar más a fondo esta modalidad de tratamiento. Parece más activa que la quimioterapia sistémica en el melanoma ocular, aunque no está claro que este tipo de estrategia mejore la mediana de supervivencia.
2. El **tratamiento intralesional** con bacilo de Calmette y Guérin (BCG), IFN-α, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, IL-2 y otros fármacos también se ha utilizado con mayor o menor eficacia en el tratamiento de metástasis cutáneas muy pequeñas.
3. **Tratamiento de las metástasis en el SNC.** Se administra dexametasona en dosis de 10 mg i.v. seguidos de 6 mg cada 6 h i.v. o v.o. para reducir el edema cerebral. En cuanto sea posible, se inicia la radioterapia con una técnica estereotáctica, como el bisturí de rayos ⁰ , o una técnica conformada tridimensional. Para las lesiones solitarias, la resección quirúrgica seguida de radioterapia puede dar lugar a un grupo de pacientes que sobreviven 1 año con buena calidad de vida. Hay que examinar más a fondo el papel de la temozolomida en este grupo.

4. La **radioterapia** posee una eficacia variable en el tratamiento de las metástasis óseas o regionales sintomáticas, pero a veces puede tener un efecto beneficioso sobre los síntomas. Nosotros añadimos por sistema temozolomida diaria en una dosis de 75 mg/m^2 a la radioterapia holocraneal para aumentar su actividad antineoplásica cuando la administramos a pacientes con múltiples metástasis en el SNC.
5. Cuando se utiliza con criterio, la **cirugía** puede traducirse en una supervivencia sin enfermedad a largo plazo de hasta el 20 % en las personas con localizaciones metastásicas aisladas. La mediana de supervivencia para esos pacientes es de 30 a 36 meses. Las indicaciones para la resección quirúrgica de las metástasis comprenden las metástasis intestinales que sangran de manera crónica o con amenaza de obstrucción o perforación intestinal, y la presencia de metástasis cerebrales solitarias, especialmente en los casos de hemorragia anterior al inicio del tratamiento biológico (ya que los corticoesteroides a largo plazo, que con frecuencia son necesarios en presencia de metástasis cerebrales, son antagónicos a los biofármacos). En varios ensayos clínicos está evaluándose el papel del tratamiento complementario en los pacientes que se han sometido a una cirugía y no tienen enfermedad clínica; en este tipo de pacientes siempre debe contemplarse la participación en un ensayo clínico de una vacuna u otro tipo de ensayo clínico simultáneamente cuando esté disponible. Otra estrategia consiste en tratar a este tipo de pacientes con IFN tal como se ha indicado antes.

G. Tratamientos experimentales y futuros

Los tratamientos experimentales y futuros tienen gran importancia en esta enfermedad. Aquí sólo se expondrán algunas estrategias destacadas. Para ampliar esta información, veánse las «Lecturas recomendadas».

1. Las **vacunas terapéuticas** siguen siendo un área de gran interés y se espera mucho de ellas en los próximos años, aunque los resultados de los ensayos clínicos actuales han mostrado una escasa actividad. En general, la toxicidad del tratamiento con vacunas suele ser bastante baja y por lo general se limita a reacciones locales a la vacuna o al tratamiento inmunitario complementario que puede combinarse con el estímulo antigénico. La mayoría de los estudios de vacunas se han realizado principalmente en pacientes en los que se ha extirpado quirúrgicamente toda la enfermedad macroscópica, pero hasta el momento no han puesto de manifiesto un efecto beneficioso significativo. Una vacuna polivalente de células de melanoma y Melacine®, una vacuna derivada de estirpes celulares de melanoma alogénicas (aprobada para su uso en la enfermedad metastásica en Canadá), son ejemplos de vacunas que han obtenido respuestas objetivas en pacientes con tumores metastásicos. La vacunación con péptidos derivados de antígenos asociados a tumores diseñados específicamente para asociarse a los linfocitos T en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I o II y las vacunas basadas en lisados de células de melanoma infectados por el virus de la viruela son ejemplos de otras estrategias de interés. Las posibles

ventajas del tratamiento basado en las vacunas comprenden una toxicidad relativamente baja, la posibilidad de una estabilización prolongada de la enfermedad y un efecto inmunitario que puede persistir mucho tiempo después de la administración de la dosis.

2. **Tratamiento celular.** La administración de células activadas *ex vivo* como los linfocitos T citotóxicos teóricamente específicos del melanoma sigue siendo un área de interés. En la actualidad, no existen datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados que indiquen que la adición de linfocitos T cultivados al tratamiento con IL-2, por ejemplo, sea mejor que la IL-2 sola. Un avance importante puede ser el desarrollo del tratamiento con linfocitos infiltrantes de tumor (LIT). Estos linfocitos T efectores se cultivan a partir de tumores digeridos por enzimas y se expanden en cultivos hísticos durante tres a seis semanas, lo que con frecuencia se traduce en una población oligoclonal de linfocitos T sumamente específicos del tumor. Cuando se realizó la transferencia con IL-2 en altas dosis, se observaron unas tasas de respuesta de hasta el 50 %. Las estrategias más recientes comprenden la reducción del número de linfocitos antes de la transferencia adoptiva de LIT, lo que permite la proliferación de los linfocitos T efectores durante el proceso de proliferación linfocítica homeostática. Durante ese período, muchos linfocitos T efectores de memoria poblarán el acúmulo de linfocitos T, lo que se traducirá en la presencia prolongada de linfocitos T específicos del tumor en la circulación periférica. La adición de radioterapia corporal total al tratamiento con LIT además de IL-2 en altas dosis se traduce en unas tasas de respuesta todavía mayores, de hasta el 72 %, con una mediana de supervivencia favorable superior a 12 meses en los pacientes con melanoma recidivante en que han fracasado el tratamiento con IL-2 y la quimioterapia.

II. CÁNCER DE PIEL DISTINTO DEL MELANOMA

A. Etiología y epidemiología

La American Cancer Society calcula que en 2009 en Estados Unidos hubo casi un millón de nuevos casos de carcinoma basocelular y carcinoma escamoso. Estas lesiones son el doble de frecuentes en los hombres que en las mujeres. El carcinoma basocelular es cuatro veces más frecuente que el carcinoma escamoso (70-80 % frente a 10-30 %). Ambos se observan sobre todo en el anciano. Los factores de riesgo de estas dos lesiones comprenden la edad mayor de 60 años, exposición solar intensa anterior, piel blanca, y ojos o cabello claros. La exposición solar, especialmente las quemaduras de sol en la infancia, es el factor de riesgo más importante para la aparición de estas lesiones, de modo similar al melanoma. Otros factores etiológicos son la irradiación anterior de la piel por trastornos benignos, la inflamación crónica, las cicatrices o quemaduras, y la exposición al arsénico. Los pacientes con inmunodepresión crónica, como los que padecen leucemia linfocítica crónica y los que han sido sometidos a un trasplante de órganos, también presentan un mayor riesgo, al igual que las personas con trastornos genéticos como la xerodermia pigmentosa. Existen indicios de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana puede predisponer a la aparición de un tipo de carcinoma basocelular o escamoso clínicamente más invasor. En el 30 % al 50 %

de las personas, con frecuencia aparecen múltiples carcinomas basocelulares o escamosos.

B. Presentación clínica y diagnóstico

1. **El diagnóstico de los carcinomas basocelular y escamoso se realiza mediante biopsia,** que puede ser por incisión, por escisión o a veces por «rasurado», según la situación clínica. Habitualmente no se utilizan sistemas de estadificación para estos tumores, ya que ambos tienen poca capacidad para formar metástasis. El carcinoma basocelular se origina en la capa basal de la epidermis y con frecuencia se manifiesta como una lesión nodular y ulcerosa *(ulcus rodens)* con bordes nacarados o traslúcidos y una úlcera central. En torno al 30 % de los carcinomas basocelulares se observan en la nariz. Sólo en torno al 0,1 % metastatiza. Las metástasis suelen aparecer cuando una lesión de larga evolución no ha recibido los cuidados debidos. La localización metastásica más frecuente son los ganglios linfáticos (60 %), y las metástasis pulmonares y óseas aparecen con menor frecuencia. Pese a ser infrecuentes, en cuanto las metástasis aparecen, la supervivencia disminuye de forma considerable hasta 8 a 10 meses. Con frecuencia, los carcinomas escamosos se originan en zonas de piel dañadas por el sol de aspecto costroso y acarrean una tasa más alta de metástasis (2 %) que los carcinomas basocelulares. Los pacientes que presentan un carcinoma escamoso por causas distintas de una lesión actínica (p. ej., inmunodepresión) pueden sufrir una evolución más rápida con unas tasas mayores de metástasis (20-50 %). Las lesiones que no han recibido los cuidados debidos, las grandes lesiones ulceradas y la histología poco diferenciada son factores de riesgo para la aparición de metástasis. La gran mayoría de las metástasis aparece primero en los ganglios linfáticos (90 %), y un 50 % de los pacientes presenta metástasis en otras localizaciones, como los pulmones y los huesos. El carcinoma escamoso puede aparecer como una lesión pretumoral denominada *queratosis actínica* (QA), que consiste en unas manchas rugosas de color rosado o carne sobre la piel expuesta al sol. El carcinoma escamoso localizado, conocido como enfermedad de Bowen, es anterior a la invasión dérmica y aparece como unas manchas rojas mayores que la QA.
2. **Tratamiento local.** La escisión quirúrgica, la electrodesecación, el legrado, la cirugía micrográfica de Mohs, la radioterapia y la crioterapia se traducen en unas tasas de curación similares, de cerca del 95 % cuando las lesiones se detectan temprano. Habitualmente, las opciones de tratamiento se basan en factores individuales como la zona afectada, los recursos terapéuticos disponibles y la habilidad del médico. El tratamiento preferido en el carcinoma escamoso es la escisión quirúrgica para obtener unos márgenes de como mínimo 3 mm a 10 mm debido a su elevada capacidad metastásica. El carcinoma basocelular, que posee una menor capacidad metastásica, puede tratarse con cualquiera de las técnicas mencionadas antes, además de la crioterapia. La radioterapia es el tratamiento de elección para las zonas en que una resección quirúrgica extensa se traduciría en un resultado estético deficiente, por ejemplo cerca de los párpados, los lóbulos de la oreja o la

punta de la nariz.

La cirugía micrográfica de Mohs es una intervención complicada en la que se extirpan meticulosamente finas capas de tejido que se fijan por medios químicos y se examinan inmediatamente con el micros-copio para asegurarse de que los márgenes están limpios. Aunque depende mucho del cirujano, hoy en día la cirugía de Mohs es la técnica con la mayor tasa de curación a los 5 años y se ha convertido en el tratamiento de referencia para las lesiones del carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso locales primarios o recidivantes.

El tratamiento tópico con fluorouracilo se usa para la QA y el carcinoma escamoso localizado y se aplica directamente sobre la piel afectada. No suele absorberse sistémicamente y, por tanto, casi no se observa toxicidad sistémica. Los efectos secundarios locales son pigmentación roja de la piel y fotosensibilidad. El imiquimod está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento local de la QA y algunos carcinomas basocelulares pequeños. Ambos fármacos se aplican localmente a diario durante un máximo de 3 semanas.

3. **Tratamiento de la enfermedad metastásica.** Las metástasis de los carcinomas basocelular y escamoso pueden tratarse con pautas de quimioterapia que contienen cisplatino. Pese a que con la quimioterapia se obtienen unas tasas de respuesta de hasta el 70 %, en cuanto aparece metástasis la curación ya no es posible y la supervivencia suele ser inferior a 1 año. Los inhibidores de la vía de señalización *hedgehog* son prometedores en el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico. Están llevándose a cabo ensayos clínicos con estos fármacos.

C. Carcinoma de células de Merkel

1. **Etiología y epidemiología.** El cáncer de células de Merkel es un tumor neuroendocrino cutáneo poco frecuente que se origina en la capa basal de la epidermis. Cada año se diagnostican cerca de 500 casos en Estados Unidos. El aspecto microscópico es de pequeñas células azules con escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos («cáncer microcítico de piel»). Este cáncer tiene una probabilidad veinte veces mayor de aparecer en las personas caucásicas que en las de otras procedencias étnicas, se da con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres y la edad mediana de presentación es entre los 65 y los 70 años. Se piensa que la exposición solar es el principal factor de riesgo. Los estudios recientes han identificado un poliomavirus en los tumores de células de Merkel.
2. **Presentación clínica.** Inicialmente puede aparecer como una lesión cutánea firme e insensible de color azul o rojo azulado, que empieza como un nódulo pero cuyo tamaño aumenta con rapidez en cuestión de semanas o meses. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son la cara y el cuello (50 %) y las extremidades (40 %). No existe ningún sistema de estadificación aceptado de forma general para este tumor infrecuente; no obstante, el estadio I se considera enfermedad localizada, el estadio II es la afectación de los ganglios linfáticos regionales y el estadio III representa las metástasis sistémicas. En

general, el cáncer de células de Merkel tiende a presentar una evolución invasiva y recidivante parecida en algunos aspectos al cáncer microcítico de pulmón o el melanoma. La mayoría de los pacientes sufre una recidiva a los 12 meses del tratamiento inicial. En el 50 % de los casos aparecen recidivas ganglionares locales y regionales, y en el 33 % aparece enfermedad metastásica posteriormente. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis a distancia son el hígado, los pulmones y los huesos. La tasa de supervivencia global a los 5 años para todos los estadios es del 50 %.

3. **Tratamiento.** El hecho de que este tumor sea tan infrecuente impide la obtención de datos aleatorizados prospectivos sobre el tratamiento. El tratamiento habitual comprende una resección quirúrgica con unos márgenes de 2 cm cuando es posible, seguida de una linfadenectomía. La cirugía del ganglio centinela se ha convertido en la técnica preferida, ya que un ganglio negativo descarta una intervención quirúrgica más extensa.

   Debido al riesgo de recidiva local, hay que considerar la posibilidad de administrar radioterapia en el tumor primario y los ganglios linfáticos afectados según la anatomía patológica, especialmente en la enfermedad en estadio I. La quimioterapia posquirúrgica no ha demostrado eficacia alguna. A los pacientes de alto les puede ofrecérseles quimioterapia; no obstante, no existen datos que indiquen que confiere una ventaja de supervivencia. Para la enfermedad metastásica, las dos pautas más utilizadas han sido ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina o cisplatino y etopósido en las dosis que se emplean para el cáncer microcítico de pulmón. Las tasas de respuesta con estas pautas rondan el 60 %.

D. Micosis fungoide (MF)

1. **Etiología y epidemiología.** La MF es un linfoma cutáneo derivado de los linfocitos T con un inmunofenotipo de linfocitos T colaboradores CD4. Es infrecuente, con poco más de 500 nuevos casos diagnosticados al año en Estados Unidos. Se presenta sobre todo en los hombres, con una mediana de edad de unos 60 años. El infiltrado linfocítico aparece en la cara superior de la dermis, oculta la unión entre la dermis y la epidermis, e infiltra la epidermis de modo característico en grupos de células denominados *microabscesos de Pautrier*. Los ganglios linfáticos afectados presentan unos hallazgos histológicos parecidos. Las biopsias tomadas al inicio de la enfermedad («fase premicótica») pueden mostrar alteraciones cutáneas inespecíficas no diagnósticas.

TABLA 14-5 Clasificación TNMB de la micosis fungoide

T1	Lesiones limitadas en forma de manchas/placas (< 10 % de la superficie total de la piel)
T2	Lesiones generalizadas en forma de manchas/placas (≥ 10 % de la superficie total de la piel)
T3	Tumores
T4	Eritrodermia, afectación cutánea generalizada
N0	Ausencia de ganglios linfáticos clínicamente palpables
N1	Adenopatías pero ganglios microscópicamente negativos
N2	Ganglios linfáticos no palpables pero microscópicamente afectados
N3	Ganglios linfáticos clínicamente palpables y microscópicamente afectados
M0	Ausencia de afectación visceral
M1	Afectación visceral
B0	Ausencia de afectación de la sangre periférica
B1	Afectación de la sangre periférica

TNMB *(tumor, nodes, metastasis, blood)*, tumor, ganglios linfáticos, metástasis, sangre.

2. **Presentación clínica.** Se manifiesta con un exantema eritematoso, un tanto escamoso y pruriginoso. Con el tiempo, pueden observarse manchas, placas e incluso úlceras. Los pacientes pueden presentar eritrodermia y linfadenopatía. El síndrome de Sézary es una fase leucémica de la MF en que se observan células de linfoma circulantes en el frotis de sangre periférica. La evolución de la MF es variable y abarca desde los pacientes con afectación «únicamente cutánea», una minoría, hasta los pacientes con metástasis viscerales extensas en el hígado, los pulmones, el bazo y el tubo digestivo. La estadificación se realiza con el sistema TNM (B) (tablas 14-5 y 14-6) y se basa en la cantidad de piel afectada y la presencia de manchas, placas o tumores. Los pacientes con MF en estadio IA a IIA tienen un pronóstico excelente, con una mediana de supervivencia superior a 11 años. Las personas con enfermedad en estadio IIB a III tienen una mediana de supervivencia de 3 a 4 años. Entre los pacientes con lesiones T4, un subgrupo que se caracteriza por una menor edad (menos de 65 años), un estadio menos avanzado (III) y la ausencia de indicios de afectación hematológica tiene un pronóstico favorable, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 10 años. La enfermedad en estadio IVA/IVB tiene un mal pronóstico, con una mediana de supervivencia inferior a 1,5 años. Un subgrupo de casos de MF puede sufrir una transformación a linfoma macrocítico $CD30^+$, lo que también confiere un mal pronóstico.
3. **Tratamiento.** Para las personas con enfermedad limitada solamente a la piel, la radioterapia con haz de electrones, la asociación de una sustancia fotosensible como el psoraleno con la radiación ultravioleta (PUVA), la fotoféresis extracorpórea, el gel de bexaroteno o la aplicación tópica de mostaza nitrogenada o carmustina pueden provocar la respuesta completa de

la enfermedad y llevar a la posibilidad de curación. Quizá sea mejor tratar la enfermedad con placas gruesas con radioterapia con haz de electrones, porque la fotoquimioterapia con PUVA y la mostaza nitrogenada tópica pueden tener una menor capacidad para penetrar en las lesiones profundas. El imiquimod está evaluándose también para este uso. Los pacientes en los que los tratamiento locales/tópicos son ineficaces pueden recibir otro tipo de tratamiento local y aun así alcanzar un buen control de la enfermedad. Para la enfermedad visceral o el síndrome de Sézary, el tratamiento sistémico como el interferón α, 3 millones de unidades s.c. tres veces por semana administradas de manera continua o en incrementos graduales hasta alcanzar una dosis semanal acumulada de 18 millones de unidades, puede dar lugar a unas tasas de respuesta superiores al 60 %. Está evaluándose la asociación de IFN-α y retinoides como el bexaroteno (150 mg/día) para determinar si posee un efecto inmunomodulador potenciado. Los antineoplásicos «tradicionales» contra el linfoma, como la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona, parecen ofrecer una actividad menor en este tipo de linfoma que en otros linfomas no hodgkinianos y suelen reservarse para los casos de MF que se transforman en linfomas de células B grandes o cuando la enfermedad se vuelve resistente a otros fármacos sistémicos o locales. Los análogos de la purina, como la fludarabina y la pentostatina, poseen cierta actividad, con unas tasas de respuesta del 20 % al 70 %. Están estudiándose los nuevos usos de la gemcitabina (1 200 mg/m^2 por semana × 3 cada 28 días) y la doxorubicina liposómica (20-40 mg/m^2 cada 2-4 semanas) en monoterapia. Se han comunicado unas tasas de respuesta global de aproximadamente el 80 % en los pacientes resistentes al tratamiento. Otro fármaco, la denileucina diftitox, se ha aprobado para la enfermedad resistente al tratamiento, con unas tasas de respuesta del 30 % al 70 %.

TABLA 14-6 Estadificación clínica de la micosis fungoide

Estadio	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-T2	N1	M0
IIB	T3	N0-N1	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	T4	N1	M0
IVA	T1-T4	N2-N3	M0
IVB	Cualquiera	Cualquiera	M1

Nota: los síntomas «B» (sangre) no afectan de manera específica a este sistema de estadificación.

Agradecimientos

Los autores están en deuda con los doctores Karen S. Milligan y Walter D. Y. Quan, Jr., que colaboraron en las ediciones anteriores de este capítulo. Varias secciones de esta revisión del manual representan su trabajo.

Lecturas recomendadas

Melanoma

Atkins MB, Lee S, Flaherty LE, et al. A prospective randomized phase III trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, IL-2 and interferon alpha-2b versus CVD alone in patients with metastatic melanoma (E3695): an ECOG-coordinated Intergroup trial. ***Proc Am Soc Clin Oncol.*** **2003;2847.**

Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985–1993. ***J Clin Oncol.*** **1999;17:2105–2116.**

Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon a-2b in metastatic melanoma. ***Ann Oncol.*** **2006;17:571–577.**

Balch CM, Gershenwal JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. ***J Clin Oncol.*** **2009;27:2199–2206.**

Brinkman JA, Fausch SC, Weber JS, Kast WM. Peptide-based vaccines for cancer immunotherapy. ***Expert Opin Biol Ther.*** **2004;4(2):181–198.**

Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. ***J Clin Oncol.*** **1999;17:2745–2751.**

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. ***New Engl J Med.*** **2005;353:2135–2147.**

Eggermont AMM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2B versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. ***Lancet.*** **2008;372:117–126.**

Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, et al. Toward a molecular classification of melanoma. ***J Clin Oncol.*** **2007;25:1606–1620.**

Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibody for cancer treatment. ***J Clin Oncol.*** **2008;26:5275–5283.**

Gogas H, Ioannovich J, Dafni U, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. ***New Engl J Med.*** **2006;254:709–718.**

Haluska FG, Hodi FS. Molecular genetics of familial melanoma. ***J Clin Oncol.*** **1998;16:670.**

Ives NJ, Stow RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with

biochemotherapy for treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:5426–5434.

Kim KS, Legha SS, Gonzalez R, et al. A phase III randomized trial of adjuvant biochemotherapy versus interferon alfa-2b in patients with high risk for melanoma recurrence. *J Clin Oncol.* 2006;24(18s):453s.

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIb–III melanoma: results of Intergroup Trial E1694/S9512/ C509801. *J Clin Oncol.* 2001;19:2370–2380.

Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group and Intergroup Trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Can Res.* 2004;10:1670–1677.

Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:535–541.

Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide vs. dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158–166.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New Engl J Med.* 2006;355:1307–1317.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392.

Cáncer de piel distinto del melanoma

Aasi S, Leffell D. Cancer of the skin. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: principles and practice of oncology* (7th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1717–1744.

Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319:1096–1100.

Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, et al. Principles of management of basal and squamous carcinoma of the skin. *Cancer.* 1995;75:699.

Foss F. Mycosis fungoides and the Sézary's syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(5):421–428.

Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:588–598.

Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1990;8:342–346.

Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2004;30(2):264–271.

Preston DS, Stern RS. Non-melanoma cancers of the skin. *N Engl J Med.*

1992;327:1649.

Rupoli S, Barulli B, Guiducci B, et al. Low-dose interferon-alpha 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. *Haematologica.* 1999;84:809–813.

Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol.* 2000;18:2908–2925.

Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the Hedgehog Pathway I advanced basal-cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2009;361:1–9.

Tumores cerebrales primarios y metastásicos

April Fitzsimmons Eichler
y Tracy T. Batchelor

I. TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

A. Incidencia

Según los cálculos del Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), en 2007 se diagnosticaron en Estados Unidos 51 510 nuevos casos de tumores cerebrales primarios (TCP) benignos y malignos. Esta cifra comprende 20 500 nuevos casos calculados de tumores cerebrales y del sistema nervioso central (SNC) malignos, lo que representa el 1,42 % de los tumores malignos y 12 740 muertes ese mismo año. La supervivencia relativa a los 5 años ajustada a la edad entre 1999 y 2005 para todos los TCP malignos (entre ellos los linfomas, las leucemias, los tumores de la hipófisis y la glándula pineal, y los tumores olfativos de la cavidad nasal) fue del 35 %. El único factor de riesgo comprobado para los TCP es la radiación ionizante en altas dosis, que se ha asociado a un aumento de la incidencia de los tumores de las vainas nerviosas, los meningiomas y los gliomas. No obstante, los tumores asociados a la radiación representan sólo un pequeño porcentaje de los TCP.

B. Gliomas

Los gliomas representan el 36 % de los TCP y comprenden tumores astrocíticos, oligodendrogliales y ependimarios. Los astrocitomas son el tipo más frecuente y muestran un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los gliomas malignos, entre ellos el oligodendroglioma anaplásico, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma (GBM; el TCP maligno más habitual), son incurables, aunque todos ellos pueden responder a la radioterapia y la quimioterapia. Los astrocitomas se clasifican a partir de la presencia o ausencia de las siguientes características histológicas: atipia nuclear, mitosis, proliferación endotelial y necrosis.

1. **Astrocitoma de grados I y II.** Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los astrocitomas pilocíticos son tumores de grado I que la mayoría de las veces aparecen en la fosa posterior. Estos tumores son más frecuentes en la población pediátrica y pueden curarse si se consigue una resección total. Los astrocitomas de grado II de la OMS (astrocitomas de bajo grado) se observan con mayor frecuencia en la tercera y la cuarta décadas de vida. Generalmente este tumor aparece como una masa hipointensa, difusa y sin

realce en las imágenes de resonancia magnética (RM) ponderadas en T1. Incluso cuando se observa un aspecto característico, es necesario realizar una biopsia por dos razones: para determinar el subtipo histológico y porque en el momento de la cirugía, se descubre que hasta el 30 % de los tumores sin realce son anaplásicos (grado III de la OMS). La mediana de supervivencia para los gliomas de bajo grado (GBG), que comprenden el astrocitoma de bajo grado, el oligoastrocitoma y el oligodendroglioma de bajo grado, oscila entre 7 y 9 años, con una supervivencia a los 5 años del 60 % al 70 %. Los factores pronósticos importantes para la supervivencia comprenden la edad, el estado general, el tamaño del tumor antes de la operación, el alcance de la resección y la histología, además de que los tumores astrocíticos responden peor que los tumores oligodendrogliales.

Si es factible, hay que llevar a cabo la máxima resección segura y luego hay que controlar al paciente con regularidad mediante exploraciones clínicas y RM seriadas. Los datos de cuatro ensayos clínicos aleatorizados realizados en adultos con GBG indican que: *1)* la radioterapia postoperatoria en comparación con la observación está asociada a una mejora de la supervivencia sin progresión pero no de la supervivencia global, y que *2)* las dosis de radiación de 45 Gy a 54 Gy se traducen en unos resultados parecidos a los obtenidos con dosis mayores (59-65 Gy) y se asocian a una mejora de la tolerabilidad. A partir de estos datos, con frecuencia se recomienda radioterapia postoperatoria para los pacientes que han sido sometidos a una resección parcial o a una biopsia, especialmente si presentan factores adicionales de «alto riesgo» como una edad avanzada (> 40 años), un índice MIB-1 elevado (> 3-5 %) o una histología de astrocitoma puro. Incluso en los pacientes con GBG de bajo riesgo, que se han definido en un reciente estudio de observación como adultos menores de 40 años con resección macroscópica total determinada por un neurocirujano, el riesgo de progresión del tumor a los 5 años puede alcanzar el 50 %.

Si se observa progresión del tumor en la tomografía computarizada (TC) o en la RM, puede llevarse a cabo otra intervención quirúrgica, si es posible, y se recomienda radioterapia del campo afectado (RTCA) o quimioterapia, según el subtipo histológico. Si, en el momento de la recidiva, la histopatología muestra un astrocitoma de mayor grado, puede iniciarse la quimioterapia, que se detalla en el siguiente apartado.

2. **Astrocitoma de grados III y IV.** El astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) aparece con mayor frecuencia en la cuarta y la quinta décadas de vida, mientras que el glioblastoma (grado IV de la OMS) suele aparecer en la quinta y la sexta décadas. La mediana de supervivencia es de 24 a 36 meses y de 12 a 15 meses, respectivamente. Estos dos tipos de tumores pueden ser imposibles de distinguir en la RM, porque a menudo ambos aparecen como lesiones hipointensas difusas en las imágenes ponderadas en T1 y ambos se realzan inmediatamente tras la administración de un medio de contraste intravenoso. Estos tumores se observan con mayor frecuencia en los

hemisferios cerebrales y pueden presentar un componente quístico o hemorrágico.

El diagnóstico histológico de realiza mediante biopsia o resección estereotáctica. La citorreducción quirúrgica es el tratamiento inicial de elección para reducir la morbilidad neurológica. Los estudios retrospectivos y el análisis ajustado de un ensayo clínico aleatorizado de la resección guiada por fluorescencia sugieren que la resección macros-cópica total se asocia a una supervivencia más prolongada. La resección también alivia el efecto de masa, lo que permite al paciente tolerar mejor la RTCA posterior y con frecuencia permite la suspensión del tratamiento corticoesteroideo. Tras la cirugía, el tratamiento habitual comprende RTCA en una dosis de hasta 60 Gy, administrada en asociación con temozolomida para los tumores de grado IV (v. a continuación). El tratamiento del astrocitoma anaplásico sigue siendo controvertido debido a la ausencia de datos de ensayos clínicos aleatorizados, pero la RTCA postoperatoria o la RTCA con temozolomida administrada simultáneamente son las estrategias de tratamiento más habituales. Los factores pronósticos positivos comprenden índice de Karnofsky alto, resección macroscópica total y edad temprana. Además, en la actualidad muchos estudios han puesto de manifiesto que la metilación del activador O^6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) pronostica una mejor supervivencia y puede predecir un mayor grado de respuesta a la quimioterapia con temozolomida en el GBM.

a. Quimioterapia. Actualmente se considera que la quimioterapia es el tratamiento de referencia para el glioblastoma de nuevo diagnóstico, a partir de los resultados de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el National Cancer Institute of Canada (NCIC) realizado en 573 pacientes, que comparó la RTCA (grupo de radioterapia) con la RTCA y temozolomida (TMZ) simultánea seguidas de 6 meses de TMZ mensual después de la radioterapia (grupo de quimiorradioterapia). Los pacientes tratados con quimiorradioterapia presentaron una mediana de supervivencia de 14,6 meses, en comparación con los 12,1 meses en el grupo de radioterapia. Además, la tasa de supervivencia a los 2 y a los 5 años fue del 27 % y del 10 % en el grupo de quimiorradioterapia en comparación con el 11 % y el 2 % en el grupo de radioterapia, respectivamente.

En 2009, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), como monoterapia para el tratamiento del glioblastoma recidivante. La autorización se basó en dos estudios que pusieron de manifiesto una tasa de respuesta objetiva del 20 % al 30 % y una mediana de duración de la respuesta de unos 4 meses. Además, el bevacizumab se asoció a un menor uso de corticoesteroides con el paso del tiempo. Los efectos adversos más frecuentes fueron infección, cansancio, cefalea,

hipertensión arterial, epistaxis y diarrea. Los efectos adversos de grado 3 o superior fueron parecidos a los observados en otros tipos de cáncer primario y comprendieron sangrado/hemorragia, hemorragia del SNC, hipertensión arterial, trombosis venosa y arterial, complicaciones de la cicatrización de las heridas, proteinuria, perforación intestinal y leucoencefalopatía posterior reversible. También hay una larga experiencia con el bevacizumab asociado al irinotecán (CPT-11) para el glioma maligno recidivante. No obstante, en un ensayo clínico aleatorizado no comparativo, la mediana de supervivencia sin progresión y la supervivencia global no fueron significativamente diferentes en el grupo de politerapia (5,6 meses y 8,7 meses, respectivamente) en comparación con el grupo de monoterapia con bevacizumab (4,2 meses y 9,2 meses, respectivamente), y la toxicidad fue mayor con la politerapia. Varios ensayos clínicos aleatorizados de amplio alcance y controlados con placebo están investigando la eficacia del bevacizumab en asociación con la quimiorradioterapia para el glioblastoma de nuevo diagnóstico.

El glioblastoma recidivante también puede tratarse mediante citorreducción quirúrgica con o sin implantes de carmustina, radiocirugía, nitrosoureas como la carmustina o la lomustina, u otros fármacos en monoterapia como el carboplatino. También hay algunos ensayos clínicos estudiando una amplia variedad de fármacos dirigidos. Las pautas que se exponen a continuación se han utilizado como tratamiento complementario y en pacientes que han experimentado una recidiva después de la cirugía, la RTCA o ambas.

b. Pautas para el glioma maligno de nuevo diagnóstico

(1) La **temozolomida** (TMZ) se administra de manera distinta según si se utiliza en asociación con la RTCA o no.

- La TMZ se administra en una dosis de 75 (mg/m^2)/día, 7 días por semana, cuando se utiliza al mismo tiempo que con RTCA, mientras dura la radioterapia. Hay que administrar trimetoprima-sulfametoxazol tres veces por semana con la temozolomida diaria como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci.*
- La TMZ se administra en una dosis de 150 (mg/m^2)/día a 200 (mg/m^2)/día v.o. durante 5 días consecutivos en una tanda de tratamiento de 28 días cuando se utiliza en monoterapia.

La administración de TMZ en una pauta de 21 días de tratamiento seguidos de 7 días sin tratamiento, una estrategia destinada a vencer la resistencia mediante la reducción de la MGMT, se ha comparado con la pauta habitual de 5 días de tratamiento y 23 días sin tratamiento después de la radioterapia para el GBM de nuevo diagnóstico en un estudio aleatorizado realizado en 1 153 pacientes, pero los resultados todavía no están disponibles. Hasta entonces, el tratamiento de referencia sigue siendo la TMZ 5 días al mes, con independencia del estado de metilación de la MGMT del paciente.

(2) La pauta **PCV** es una asociación de tres antineoplásicos que se administran en una tanda de 6 semanas:

- Lomustina a razón de 110 mg/m^2 v.o. el día 1.
- Vincristina en dosis de 1,4 mg/m^2 (máximo 2 mg) i.v. los días 8 y 29.
- Procarbazina en dosis de 60 mg/m^2 v.o. los días 8 a 21 de una tanda de 42 días.

Por lo general, la pauta PCV se administra durante 6 a 12 me ses o hasta la progresión del tumor. La PCV se asocia a una mayor mielotoxicidad y neurotoxicidad que otros antineoplásicos prescritos habitualmente para el glioma maligno.

c. Pautas para el GBM recidivante

(1) El **bevacizumab** se administra en una dosis de 10 mg/kg i.v. cada 2 semanas. Puede que haya que reducir la dosis, la mayoría de las veces por hipertensión arterial o proteinuria. Cuando se administra en asociación con el irinotecán, la dosis de bevacizumab se man tiene igual y la de irinotecán es de 340 mg/m^2 para los pacientes que toman anticonvulsivos inductores enzimáticos y de 125 mg/m^2 para los pacientes que no toman esta clase de fármacos.

(2) La **carmustina** puede utilizarse en monoterapia y se administra en una dosis única o fraccionada en dos o tres dosis diarias consecutivas hasta un total de 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 i.v. cada 6 semanas.

(3) Los implantes de **carmustina** son una fuente de liberación lenta de carmustina que puede implantarse mediante cirugía al realizar la resección. La FDA aprobó el implante de carmustina al 3,85 % para el GBM recidivante después de que un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego de fase III en que participaron 222 pacientes que se sometieron a cirugía por un glioma maligno recidivante pusiera de manifiesto que estos implantes aumentaban la mediana de supervivencia de 20 a 28 semanas. Se realizó un segundo ensayo clínico aleatorizado en el que se utilizaron implantes de carmustina en el momento del diagnóstico inicial de glioma maligno, que llevó a la aprobación del fármaco por parte de la FDA para el glioma maligno de nuevo diagnóstico. Este estudio mostró una mediana de supervivencia de 13,9 meses en el grupo de implantes de carmustina frente a 11,6 meses en el grupo de placebo. No obstante, cuando se excluyeron del análisis las histologías anaplásica y no neuroglial, no se observó una ventaja de supervivencia para los pacientes con GBM.

3. Oligodendroglioma (grados II y III de la OMS)

a. Características. El oligodendroglioma de bajo grado (OBG) (grado II de la OMS) y el oligodendroglioma anaplásico (OA) (grado III de la OMS) son tumores neurogliales que se observan casi exclusivamente en los hemisferios cerebrales y representan del 4 % al 15 % de todos los gliomas. La incidencia máxima aparece entre la cuarta y la sexta década de vida. Los oligodendrogliomas tienen una mayor celularidad, con

núcleos homogéneos hipercromáticos rodeados de citoplasma transparente: el clásico aspecto de «huevo frito». La pérdida alélica del brazo corto del cromosoma 1p y el brazo largo del cromosoma 19q aparece en el 50 % al 70 % de los OA y los OBG y pronostica una mejor respuesta a la quimioterapia y una supervivencia más prolongada. Estos tumores son hipointensos en las imágenes de RM ponderadas en T1 e hiperintensos en las ponderadas en T2 y están situados en la sustancia blanca profunda. Se ha comunicado que la mediana de supervivencia para los oligodendrogliomas de grado II de la OMS y los oligodendrogliomas de grado III de la OMS es de 9,8 a 16,7 años y de 3,5 a 5 años, respectivamente. No obstante, estos cálculos aproximados no estratifican a los pacientes a partir del estado subyacente de los cromosomas 1p y 19q y los pacientes que presentan un oligodendroglioma anaplásico con deleción en ambos cromosomas tienen una mediana de supervivencia de 10 a 13 años en algunas series.

b. Tratamiento. Aunque la determinación del tratamiento óptimo para estos tumores es controvertida, la estrategia general es similar a la que se emplea para los astrocitomas. En todos los casos, si se piensa en un posible tumor, debe realizarse una biopsia estereotáctica o resecar los tumores confirmados si es factible. El seguimiento de los OBG residuales o irresecables puede realizarse con estudios seriados de RM y exploraciones clínicas. Como en el caso de los astrocitomas de bajo grado, los oligodendrogliomas con un índice MIB-1 elevado (> 3-5 %) se consideran de mayor riesgo y, por tanto, con frecuencia se tratan como tumores de grado III. Tras la resección inicial de un OA, suele recomendarse radioterapia. No obstante, puesto que los tumores de grado III han mostrado unas tasas de respuesta a la PCV del 60 % al 100 %, puede administrarse esta pauta de quimioterapia o temozolomida antes de la RTCA o después de la radioterapia. En dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III realizados en pacientes con OA, se ha demostrado que la PCV prolonga la supervivencia sin enfermedad, pero no la supervivencia global. Se ha demostrado que la temozolomida da lugar a una tasa de respuesta objetiva del 31 % cuando se utiliza como tratamiento inicial para el OBG en los pacientes con progresión clínica, radiológica o ambas y sin tratamiento anterior aparte de cirugía, y un reciente estudio aleatorizado de Wick y cols. realizado en pacientes con gliomas anaplásicos sugiere que la TMZ tiene una eficacia comparable a la de la PVC y se tolera mejor.

C. Meduloblastoma (grado IV de la OMS)

1. Características. Los meduloblastomas son tumores embrionarios malignos de la fosa posterior. El 80 % se observa en niños menores de 15 años y esta neoplasia representa el 20 % de los tumores cerebrales pediátricos. Los meduloblastomas representan el 1 % de los tumores diagnosticados a partir de los 20 años. Histológicamente, el tumor se caracteriza por unas células azules, redondas, pequeñas, nucleadas, hipercromáticas,compactas y poco

diferenciadas. Los meduloblastomas son invasivos y tienden a metastatizar a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) al resto del SNC. El estudio de estadificación para estos pacientes debe comprender una RM con contraste de todo el SNC (cerebro y médula espinal) y una punción lumbar para determinar la citopatología del LCR si puede llevarse a cabo sin peligro. Si en el momento del diagnóstico se observa enfermedad diseminada (categoría de alto riesgo), la resección radical del tumor ofrece poca o ninguna ventaja de supervivencia.

2. **Tratamiento.** El tratamiento para la enfermedad local incluye la resección quirúrgica, seguida de radioterapia craneoespinal (RTCE) en el adulto con una dosis de hasta 36 Gy con una dosis de sobreimpresión del lecho tumoral de hasta 54 Gy. En el paciente de riesgo medio, esta estrategia de tratamiento se asocia a una supervivencia sin progresión a los 5 años del 60 %. Para tratar de reducir los efectos secundarios a largo plazo de la radiación en los niños, un estudio comunicó unos resultados aceptables con la administración de 23,4 Gy de RTCE, con una dosis de sobreimpresión del lecho tumoral de hasta 55,8 Gy, seguida de quimioterapia basada en el cisplatino. Esta estrategia se tradujo en una supervivencia sin progresión a los 5 años del 79 %.

   Existen múltiples pautas de quimioterapia para los meduloblastomas, todas ellas desarrolladas en la población pediátrica. Una estrategia frecuente incluye el uso de los siguientes fármacos en asociación: etopósido, cisplatino, ciclofosfamida o lomustina, y vincristina. En los pacientes con meduloblastoma recidivante, puede resultar beneficiosa la quimioterapia en altas dosis con autotrasplante de citoblastos de rescate.

D. Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes inmunocompetentes.

El linfoma primario del SNC (LPSNC) es un linfoma difuso de linfocitos B grandes que se origina en el SNC. Este tumor representa el 3,1 % de los TCP y la edad mediana en el momento del diagnóstico es de 60 años. En el 5 % al 20 % de los casos se observa afectación ocular y en el 20 % al 40 %, diseminación leptomeníngea. El 60 % de los tumores es supratentorial y suele afectar a las regiones periventriculares y al cuerpo calloso. Del 25 % al 50 % de los casos presentan enfermedad multifocal en el momento del diagnóstico. Las lesiones son de hipointensas a isointensas en la RM ponderada en T1 y se realzan de manera homogénea en las imágenes obtenidas tras la administración de gadolinio. Los tumores responden a los corticoesteroides y, en consecuencia, hay que evitar estos fármacos hasta que se haya confirmado el diagnóstico. El único papel de la cirugía en el LPSNC consiste en confirmar el diagnóstico mediante biopsia. Estos tumores sólo deben resecarse en la inusual circunstancia de que exista una hernia cerebral por efecto de masa.

La evaluación de la extensión de la enfermedad para los pacientes con LPSNC debe comprender una RM realzada con gadolinio del cerebro y la columna vertebral; una tomografía por emisión de positrones-TC de tórax, abdomen y pelvis; una evaluación oftalmológica mediante exploración con

lámpara de hendidura; una punción lumbar para determinar la citopatología del LCR, una citometría de flujo y análisis de reordenamiento de los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina; la determinación de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa, y una biopsia de la médula ósea. También hay que realizar la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana.

La radioterapia holocraneal (RTHC) se traduce en una tasa de respuesta del 90 %, pero la mediana de supervivencia con RTHC sólo es inferior a los 12 meses. El LPSNC es sensible a numerosos tipos de quimioterapia, y todas las pautas satisfactorias comportan el uso de metotrexato en altas dosis (3,5-8 g/m^2). Ya sea en monoterapia o en asociación con otros antineoplásicos, el tratamiento basado en el metotrexato se asocia a unas tasas de respuesta radiológica del 50 % al 100 % y a una duración de la supervivencia de 40 a 90 meses con o sin el uso de RTHC. La administración de politerapia está avalada por un reciente estudio aleatorizado de fase II realizado en 79 pacientes con LPSNC, que reveló unas tasas de respuesta mucho mayores con cuatro tandas de la asociación de metotrexato en altas dosis y citarabina en altas dosis en comparación con el metotrexato solo (46 % frente a 18 %, respectivamente).

- Metotrexato en dosis de 3,5 g/m^2 el día 1 y citarabina a razón de 2 g/m2 cada 12 h los días 2 y 3. Los primeros 0,5 g/m^2 de metotrexato se administran durante 15 min y los 3 g/m^2 restantes, durante 3 h, prestando atención a la alcalinización de la orina y manteniendo una diuresis mínima de 100 ml/h durante las primeras 24 h. A las 24 h del inicio de la infusión de metotrexato se administra ácido folínico a razón de 25 mg cada 6 h i.v. × 4 (y después v.o. hasta un total de 10 dosis). Hay que controlar las concentraciones séricas de metotrexato, que tienen que disminuir aproximadamente 1 logaritmo al día. Cuando la concentración de metotrexato alcanza cifras inferiores a 0,5 × 10–7 M (0,05 μM), el ácido folínico puede suspenderse. Cada dosis de citarabina se administra durante 1 h. La pauta se repite cada 3 semanas durante cuatro tandas.
- El metotrexato se asocia a nefrotoxicidad potencialmente grave, de manera que hay que controlar estrechamente la función renal durante el tratamiento con metotrexato. El autotrasplante de citoblastos puede ser útil en los pacientes con enfermedad quimiosensible, ya sea en la primera remisión o en la primera recidiva, pero son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para determinar si la supervivencia es mejor que con la quimioterapia en dosis habituales.

II. METÁSTASIS CEREBRALES

A. Incidencia

Las metástasis cerebrales son mucho más frecuentes que los TCP en el adulto. En Estados Unidos, la incidencia es de aproximadamente 2,8 a 11,1 casos por 100 000 años-persona. Se sospecha que del 20 % al 25 % de los pacientes que mueren de cáncer cada año tienen metástasis cerebrales. Lo más frecuente es que estas

aparezcan a raíz de un carcinoma broncopulmonar o de un cáncer de mama, piel (melanoma), riñón o colon.

B. Tratamiento

1. **Cirugía.** Puesto que a menudo los tumores metastásicos no invaden extensamente el parénquima cerebral sano circundante, estos tumores por lo general pueden resecarse sin una morbilidad neurológica importante. No obstante, esta estrategia sólo debe intentar llevarse a cabo cuando los tumores son accesibles y poco numerosos, según la TC o la RM, y cuando el cáncer del paciente está bien controlado sistémicamente. En el 25 % de los pacientes con metástasis cerebrales con lesiones aisladas o solitarias, el tratamiento con cirugía seguida de RTHC se traduce en una supervivencia más prolongada que el tratamiento sólo con RTHC (40 frente a 15 semanas para las metástasis cerebrales del carcinoma broncopulmonar).
2. **Radioterapia.** Se recomienda RTHC para los pacientes con metástasis cerebrales, porque con frecuencia presentan micrometástasis. Las metástasis cerebrales pequeñas (generalmente < 4 cm de diámetro) únicas o que persisten tras la RTHC pueden tratarse con radiocirugía estereotáctica (acelerador lineal, fuente de cobalto/bisturí de rayos γ, radiocirugía con haz de protones). Esta técnica utiliza un marco estereotáctico y un haz externo con enfoque especializado. Permite la administración de una alta dosis de radiación en una región pequeña en una fracción única. No obstante, la necrosis por radiación cerebral es una posible complicación y puede requerir cirugía o el uso prolongado de corticoesteroides. La decisión de proceder con la cirugía o la resección debe tomarse de manera individualizada, según las necesidades de cada paciente, y debe basarse en el estado del tumor primario, el estado general del paciente, la localización del tumor y el número de tumores. Un ensayo clínico aleatorizado ha revelado que la adición de radiocirugía estereotáctica (RCE) a la RTHC mejora la supervivencia en los pacientes con metástasis cerebrales solitarias y proporciona un alivio eficaz en los pacientes que presentan de una a tres metástasis cerebrales. Un ensayo clínico aleatorizado reciente ha revelado que en los pacientes con cuatro o menos metástasis cerebrales, la adición de RTHC a la RCE mejora el control de la enfermedad intracraneal, pero no altera la supervivencia global en comparación con la RCE sola. Las escasas pruebas neurocognitivas que se realizaron en ese ensayo sugirieron que la progresión de la enfermedad intracraneal antes que el hecho de recibir RTHC fue el factor pronóstico de deterioro neurocognitivo más importante.
3. **Quimioterapia.** La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento de las metástasis cerebrales. No obstante, hay excepciones, porque las metástasis del cáncer de mama a veces responden bien a las pautas habituales para los tumores de mama. Las masas cerebrales linfomatosas también pueden responder a la quimioterapia basada en el metotrexato.

III. METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

El tratamiento de las metástasis leptomeníngeas comprende la administración de radioterapia en las zonas sintomáticas del SNC (p. ej., la base del cerebro para la

disfunción de los nervios craneales o la columna lumbosacra para la enfermedad en la cola de caballo) y quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina o tiotepa.

A. Pautas de quimioterapia

1. El **metotrexato** a razón de 12 mg a 15 mg por dosis es el antineoplásico intratecal más utilizado. Por lo general se administra dos veces por semana hasta que el análisis citológico revele que el LCR ya no contiene células malignas, y luego una vez al mes como tratamiento de mantenimiento.
2. La **citarabina liposómica** en dosis de 50 mg es una formulación de liberación lenta de citarabina para la administración intratecal, que permite el tratamiento cada 2 semanas. Esto supone una ventaja respecto a los fármacos intratecal tradicionales, que tienen que administrarse de dos a tres veces cada semana. Con la formulación de liberación lenta de citarabina, es necesaria la administración simultánea de corticoesteroides orales (dexametasona, 4 mg dos veces al día los días 1-5), ya que el principal efecto secundario de este fármaco es la aracnoiditis. La citarabina no liposómica también puede administrarse por vía intratecal. La dosis más habitual es de 30 mg/m^2 administrados cada 4 días hasta la normalización del LCR.
3. La **tiotepa** en dosis de 12 mg es un antineoplásico intratecal que puede utilizarse si no se obtiene respuesta al metotrexato o la citarabina. No obstante, la corta semivida de este fármaco en el LCR puede afectar a su eficacia.

B. Administración

Todos los antineoplásicos para administración por vía intratecal deberán estar recién preparados en diluyente sin conservantes. Puesto que los fármacos que se administran en el espacio subaracnoideo lumbar dan lugar a unas concentraciones más bajas de fármaco en la parte superior de la columna vertebral y el cerebro, es aconsejable administrar estos fármacos mediante un reservorio de Ommaya, un aparato que se implanta debajo del cuero cabelludo y que se conecta mediante un catéter, a través de un orificio practicado en el cráneo, al asta frontal del ventrículo lateral. Este método permite una administración más fiable y una mejor distribución del fármaco en el LCR, además de que evita tener que repetir las punciones lumbares.

C. Complicaciones

Las complicaciones de la quimioterapia intratecal comprenden la aracnoiditis y la leucoencefalopatía. Esta última es más probable que aparezca si el tubo perforado del catéter de Ommaya queda alojado en el tejido cerebral en lugar del ventrículo lateral. Normalmente, la mielosupresión no es significativa a menos que el paciente también reciba radioterapia en la columna vertebral o quimioterapia sistémica. Por lo general, tras el metotrexato intratecal se administra ácido folínico (10 mg de ácido folínico v.o. cada 6 h hasta un total de seis a ocho dosis, 24 h después del metotrexato) para evitar la mielotoxicidad o la toxicidad de las mucosas.

IV. TRATAMIENTO DEL EDEMA CEREBRAL

A. Corticoesteroides

Normalmente, los corticoesteroides se administran poco después de la confirmación del diagnóstico de un tumor cerebral. No obstante, si se piensa en la

posibilidad de un LPSNC a partir de la TC o de la RM, entonces no hay que administrar corticoesteroides hasta después realizar una biopsia. En el caso improbable del paciente con LPSNC que necesita medidas urgentes contra el edema, puede administrarse manitol (v. a continuación). La dexametasona en una dosis de 10 mg i.v. seguida de 4 mg cada 6 h v.o. o i.v. reduce o elimina el letargo, las cefaleas, la visión borrosa y las náuseas que provoca el edema cerebral y con frecuencia también reduce algunos de los signos y síntomas neurológicos focales, como la hemiparesia. La dosis de corticoesteroides debe reducirse progresivamente y suspenderse tras realizar una resección quirúrgica completa o finalizar la radioterapia y debe reanudarse si reaparecen los síntomas. La dosis se mantendrá en el nivel más bajo que proporcione el mayor beneficio terapéutico y reduzca al mínimo los efectos secundarios (p. ej., irritación gástrica, insomnio, fluctuaciones del estado de ánimo, rasgos corporales cushingoides, aumento del apetito y miopatía).

B. Tratamiento del edema cerebral resistente

1. **Aumentar la dosis de dexametasona.** Cuando las dosis moderadas de dexametasona no consiguen controlar con eficacia el edema cerebral, la dosis puede aumentarse temporalmente hasta 10 mg a 24 mg i.v. cada 4 h a 6 h. En situaciones normales esta dosis no debe mantenerse durante más de 48 h a 72 h.
2. **Un diurético osmótico en una situación urgente puede actuar más rápido que un corticoesteroide.** Se administra manitol en dosis de 75 g a 100 g i.v. (en una solución al 15-25 %) en infusión rápida durante 20 min a 30 min y se repite a intervalos de 6 h a 8 h cuando sea necesario. Para evitar la deshidratación, es imprescindible una vigilancia minuciosa de los electrólitos, la osmolaridad sérica, el aporte y la eliminación de líquidos, y el peso corporal. La diuresis osmótica puede suspenderse cuando se produce una mejora de los signos y síntomas del edema cerebral y cuando los corticoesteroides u otras medidas para reducir el edema cerebral han surtido efecto.

V. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

A. Crisis epilépticas

Las crisis epilépticas son un síntoma inicial habitual en los pacientes con tumores cerebrales, con una incidencia de alrededor del 20 %. El tratamiento profiláctico para los pacientes con tumores cerebrales que no han sufrido una crisis epiléptica no resulta beneficioso. No obstante, la administración de profilaxis anticonvulsiva durante un período tras realizar una biopsia o una craneotomía es una costumbre muy frecuente. Si el paciente no ha sufrido una crisis y ha sido sometido sólo a una biopsia o a una resección sin complicaciones, el anticonvulsivo puede suspenderse al cabo de 4 a 8 se -manas. Si el paciente tiene una crisis y se le va a administrar un anticonvulsivo, con frecuencia se recomienda el levetiracetam, porque no tiene las propiedades inductoras de enzimas del citocromo P-450, que pueden influir en el metabolismo de la quimioterapia. Otros fármacos que pueden utilizarse en monoterapia son la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el ácido valproico. Si el paciente sufre más crisis epilépticas pese a tener unas

concentraciones séricas suficientes de un anticonvulsivo, entonces puede añadirse un segundo fármaco. En el caso de los pacientes que reciben tratamiento anticonvulsivo prolongado, es importante comprobar las concentraciones del fármaco a intervalos, especialmente después de modificar las dosis de otros fármacos o de añadir nuevos fármacos.

TABLA 15-1 Antiepilépticos: inductores enzimáticos y no inductores enzimáticos

Inductores enzimáticos	No inductores enzimáticos
Carbamazepina	Felbamato
Oxcarbazepina*	Gabapentina
Fenobarbital	Lacosamida
Fenitoína	Lamotrigina
Primidona	Levetiracetam
	Pregabalina
	Tiagabina
	Topiramato
	Ácido valproico
	Zonisamida

*Inductor enzimático débil.

B. Efectos secundarios habituales

Los efectos secundarios habituales del tratamiento anticonvulsivo comprenden la sedación, las náuseas, el exantema, la diplopía, la dismetría, la ataxia y la disfunción hepática. Un efecto secundario infrecuente pero grave es el síndrome de Stevens-Johnson, un trastorno de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos. Los pacientes sometidos simultáneamente a irradiación craneal y disminución progresiva de la dosis de corticoesteroides pueden tener un mayor riesgo de padecer esta complicación. El signo inicial puede ser un exantema que empieza como unas máculas que pueden convertirse en pápulas, vesículas, ampollas, placas de urticaria o un eritema confluente. El 85 % de los casos cursa con fiebre.

C. Inducción del citocromo P-450

Varios anticonvulsivos que se utilizan con frecuencia (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) pueden inducir el sistema enzimático hepático del citocromo P-450 con unas repercusiones clínicas potencialmente importantes. Esto puede traducirse en un aumento del metabolismo y una disminución de las concentraciones plasmáticas de los antineoplásicos que se metabolizan en el hígado. Esto se ha demostrado en un ensayo clínico del inhibidor de la topoisomerasa I irinotecán (CPT-11) en pacientes con gliomas malignos recidivantes. Se observó que la dosis máxima tolerada de CPT-11 era aproximadamente cuatro veces mayor en los pacientes que tomaban anticonvulsivos inductores del citocromo P-450 que en los que no toma ban estos fármacos. Esta observación pone de relieve la importancia del uso de

anticonvulsivos sólo cuando está claramente indicado. Los antiepilépticos no inductores enzimáticos comprenden el ácido valproico, la gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, el topiramato y la zonisamida (tabla 15-1).

Lecturas recomendadas

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:5034–5043.

Andrews D, Scott C, Sperduto P, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1665–1672.

Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483–2491.

Batchelor TT, Leoffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1281–1288.

Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer– Brain Tumor Treatment Group. *Lancet.* 1995;345:1008–1012.

Cairncross J, Seiferheld W, Shaw E, et al. An intergroup randomized controlled clinical trial (RCT) of chemotherapy plus radiation (RT) versus RT alone for pure and mixed ana-plastic oligodendrogliomas: initial report of RTOG 94-02. *J Clin Oncol.* 2004;22:107s.

Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist.* 2008;13:967–977.

Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist.* 2007;12:884–898.

Ferreri A, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374:1512–1520.

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4733–4740.

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors— report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1886–1893.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997–1003.

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas S, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol.* 2004;22:3133–3138.

Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose cheomtherapy with autologous

stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3865–3870.

Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 Labeling Index in Human Astrocytomas. *Pathol Oncol Res.* 2006;12:143–147.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. *WHO classification of tumours of the central nervous system.* Lyon: IARC Press; 2007.

Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4202–4208.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494–500.

Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 2008;109:835–841.

Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008;62:564–576. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–996.

van den Bent M, Taphoorn M, Brandes A, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Study Group 26971. *J Clin Oncol.* 2003;21:2525–2528.

van den Bent M, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radio-therapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366:985–990.

Westphal M, Hilt D, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology.* 2003;5:79–88.

Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 Randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009;27:5874–5880.

Yung WKA, Prados M, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol.* 1999;17:2762–2771.

Sarcomas de partes blandas

Robert S. Benjamin

I. CLASIFICACIÓN Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

A. Tipos de sarcomas de partes blandas

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación neoplásica de tejido de origen mesenquimatoso. Por tanto, difieren de los carcinomas más habituales, que se originan a partir del tejido epitelial. Los sarcomas pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo y tener cualquier origen; no obstante, lo más frecuente es que aparezcan en las partes blandas de las extremidades, el tronco, el retroperitoneo o la región de la cabeza y cuello. Existen más de 50 tipos distintos de sarcomas, que se clasifican según las líneas de diferenciación a tejidos normales. Por ejemplo, el rabdomiosarcoma muestra indicios de fibras de músculo esquelético con estrías transversales, el liposarcoma muestra producción de grasa y el angiosarcoma muestra formación de vasos sanguíneos; a su vez cada uno de estos grupos se divide en varios tipos. La caracterización precisa de algunos tipos de sarcoma a menudo es imposible y estos tumores se denominan *sarcomas inclasificables*. Todos los sarcomas óseos primarios pueden aparecer en las partes blandas, lo que lleva a diagnósticos como osteosarcoma extraesquelético, sarcoma de Ewing extraesquelético y condrosarcoma extraesquelético. Un diagnóstico habitual en los últimos tiempos es el histiocitoma fibroso maligno (HFM). Este tumor se caracteriza por una mezcla de células fusiformes (o fibrosas) y células redondas (o histiocíticas) dispuestas en un patrón estoriforme con abundantes zonas de aspecto po limorfo y abundantes células gigantes. No existen indicios de diferenciación a ningún tipo de tejido concreto. Muchos tumores que antes se denominaban *fibrosarcoma pleomórfico, rabdomiosarcoma polimorfo*, etcétera, se clasificaban como HFM. A medida que la inmunohistoquímica y las técnicas diagnósticas moleculares han mejorado, muchos de los tumores que antes se clasificaban como HFM se han reclasificado como *algo* polimorfo. Además, hay opiniones que se oponen con firmeza al término HFM porque no hay indicios de que los tumores tengan un origen fibroso o histiocítico, y los tumores que antes se clasificaban como HFM ahora suelen considerarse sarcomas polimorfos anaplásicos inclasificables.

B. Metástasis

La diseminación metastásica de todos los sarcomas suele darse por vía hemática antes que linfática. Los pulmones son, con diferencia, la localización metastásica

más frecuente. Las localizaciones metastásicas adyacentes por invasión directa son la segunda zona afectada con mayor frecuencia, seguida de los huesos y el hígado. (Las metástasis hepáticas son frecuentes con los sarcomas intrabdominales, especialmente los tumores del estroma gastrointestinal [TEGI]; no obstante, las metástasis en las partes blandas son frecuentes con los liposarcomas mixoides.) Las metástasis en el sistema nervioso central (SNC) son muy inusuales, excepto en el sarcoma alveolar de partes blandas.

C. Estadificación

La estadificación de los sarcomas es compleja y tiene que realizarla un anatomopatólogo experto en sarcomas. Los tumores se han estadificado según dos sistemas: el del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el de la Musculoskeletal Tumor Society. El nuevo sistema de la International Union Against Cancer (UICC)/AJCC, aceptado internacionalmente, toma elementos de cada uno de los antiguos sistemas e identifica de manera más apropiada a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad metastásica. Todavía se están realizando revisiones de este sistema y aún no existe un sistema definitivo aceptado en todo el mundo. No obstante, puesto que las publicaciones actuales y más antiguas todavía hacen referencia a los antiguos sistemas, se incluyen todos a continuación.

1. **Antiguo sistema de estadificación del AJCC**
   - **a. Grado tumoral.** El principal determinante del estadio es el grado tumoral. Los tumores de grado 1 se clasifican como estadio I; los tumores de grado 2 como estadio II, y los tumores de grado 3 como estadio III. Cualquier tumor con metástasis ganglionares se clasifica automáticamente como estadio III. Cualquier tumor con invasión macroscópica de hueso, un vaso principal o un nervio principal se clasifica como estadio IV.
   - **b. Estadio.** Las divisiones adicionales de los estadios I a III en A y B se basan en el tamaño del tumor.
     - A: tumor inferior a 5 cm.
     - B: tumor de 5 cm o mayor.

     En el estadio III, las metástasis ganglionares se clasifican como IIIC. En el estadio IV, la invasión local se denomina IVA, y IVB representa las metástasis a distancia.
2. **Sistema de estadificación de la Musculoskeletal Tumor Society.** La Musculoskeletal Tumor Society estadifica los sarcomas según el grado y la localización compartimental. Los números romanos reflejan el grado tumoral.
   - Estadio I: grado bajo.
   - Estadio II: grado alto.
   - Estadio III: tumor de cualquier grado con metástasis a distancia.

   La letra refleja la localización compartimental. Los compartimentos se definen según los planos de la fascia.
   - Estadio A: intracompartimental (limitado al mismo compartimento de partes blandas que el tumor inicial).

- Estadio B: extracompartimental (se extiende por el exterior del compartimento de partes blandas inicial hasta el compartimento de partes blandas o el hueso adyacentes).

Un tumor en estadio IA es un tumor de bajo grado limitado a su compartimento inicial, un tumor en estadio IB es un tumor de bajo grado que se extiende por fuera del compartimento inicial, etcétera.

3. **Nuevo sistema de estadificación del AJCC.** El estadio está determinado por el grado tumoral, el tamaño del tumor y la localización del tumor en relación con la fascia muscular. Ahora existen cuatro grados tumorales.

- Grado 1: bien diferenciado.
- Grado 2: moderadamente diferenciado.
- Grado 3: poco diferenciado.
- Grado 4: indiferenciado.

Ahora el tamaño del tumor se divide en 5 cm o inferior o en mayor de 5 cm (en el antiguo sistema del AJCC era < 5 cm o ≥ 5 cm).

- T1: de 5 cm o menor.
- T2: mayor de 5 cm.

La posición del tumor se subdivide según la localización en relación con la fascia muscular.

- Ta: por encima de la fascia muscular.
- Tb: por debajo de la fascia muscular.

La clasificación por estadios del AJCC es:

Estadio I	T1a, 1b, 2a, 2b	N0	M0	G1-G2
Estadio II	T1a, 1b, 2a	N0	M0	G3-G4
Estadio III	T2b	N0	M0	G3-G4
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
	Cualquier T	N0	M1	Cualquier G

El nuevo sistema de estadificación divide a los pacientes según el tratamiento necesario.

- Los pacientes en estadio I se tratan de forma adecuada con cirugía sola.
- Los pacientes en estadio II necesitan radioterapia posquirúrgica.
- Los pacientes en estadio III necesitan quimioterapia posquirúrgica.
- Los pacientes en estadio IV se tratan principalmente con quimioterapia, con o sin otras modalidades terapéuticas.

TABLA 16-1 Evaluación de los sarcomas de partes blandas

Pruebas*	Al inicio	Durante el tratamiento	Seguimiento (si no hay indicios de enfermedad)
Anamnesis y exploración física	X	Antes de cada tratamiento	Año 1: cada 2 meses Años 2 y 3: cada 3 meses Año 4: cada 4 meses Año 5: cada 6 meses Luego anualmente
Hemograma completo, fórmula leucocitaria y cifra de trombocitos†	X	Dos veces por semana	Anualmente
Electrólitos†	X	Antes de cada tratamiento	–
Análisis bioquímico de sangre†	X	Antes de cada tratamiento	Cada 4 meses
Análisis de orina	Si se administra ifosfamida	Según indiquen los síntomas	–
TP, TTPA, fibrinógeno	X	–	–
Radiografía de tórax	X	Antes de cada tratamiento	Igual que para la anamnesis y exploración física
TC de tórax	Si la radiografía de tórax parece normal	Para confirmar los datos obtenidos en la radiografía de tórax (si inicialmente es anómala) o para la planificación quirúrgica	Si la radiografía de tórax se vuelve dudosa
RM del tumor primario (si no es intrabdominal)	X	Antes de la cirugía	–
Ecografía del tumor primario	–	–	Año 1: cada 4 meses Años 2 y 3: cada 6 meses
TEP-TC	X	Cada 2-3 tandas si se administra tratamiento prequirúrgico	
TC abdominal y pélvica	Si es un liposarcoma mixoide o un tumor primario retroperitoneal o pélvico	Si es basal: cada 3 tandas	Si es basal: Año 1: cada 4 meses Años 2 y 3: cada 6 meses
ECG	Si hay antecedentes cardíacos	–	–
Gammagrafía cardíaca (para la fracción de eyección)	Si hay antecedentes cardíacos	Si la dosis de doxorubicina superara los límites habituales para esa pauta	Anualmente durante 2 años, luego cuando esté indicado

Catéter venoso central	X	–	–
RM de la médula ósea o RM de la columna vertebral y la pelvis	Si es un tumor microcítico	–	–
Gammagrafía ósea	Si está indicada basándose en la anamnesis	–	–
Radiografía simple	Si está indicada basándose en la anamnesis	–	–

ECG, electrocardiografía; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TEP, tomografía por emisión de positrones; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado.
*Pueden solicitarse con mayor frecuencia si el paciente está en un programa de tratamiento médico.
†A menudo son necesarios con mayor frecuencia si el paciente está en un programa de tratamiento médico.

D. Evaluación

La evaluación y el seguimiento de los pacientes se llevan a cabo según el plan de la tabla 16-1.

E. Tratamiento primario

1. **Cirugía y radioterapia.** El tratamiento del tumor primario implica cirugía con o sin radioterapia. Si no se utiliza radioterapia, la cirugía tiene que ser radical. Aunque con frecuencia esto puede implicar la amputación o escisión completa del grupo muscular afectado desde su origen hasta su inserción, cada vez es más frecuente que se practique una resección local amplia, con o sin radioterapia posquirúrgica, según el estadio y la extensión de los márgenes negativos.
2. **Quimioterapia posquirúrgica.** El papel de la quimioterapia posquirúrgica sigue siendo controvertido y se han comunicado resultados positivos y negativos. Un metaanálisis de datos de pacientes aislados indicó un descenso sumamente significativo del riesgo de recidiva de la enfermedad (ya fuera local o a distancia) y muerte en los pacientes tratados con quimioterapia posquirúrgica; por tanto, *algunos investigadores creen que la quimioterapia posquirúrgica está claramente indicada en los pacientes cuyo tipo histológico, grado o localización confieren mal pronóstico.* El metaanálisis confirma una ventaja de supervivencia para los pacientes con sarcomas primarios de las extremidades, además de un mayor intervalo sin enfermedad local o a distancia para todos los pacientes tratados con quimioterapia posquirúrgica basada en la doxorubicina. El Italian Cooperative Study Group, que utilizó epirubicina e ifosfamida en pacientes con enfermedad actual en estadio III, también demostró una ventaja de supervivencia global y supervivencia sin enfermedad para los pacientes tratados con quimioterapia; no obstante, la significación estadística de la ventaja de supervivencia

desapareció cuando se amplió el seguimiento. Un metaanálisis actualizado, que comprende estudios que asocian la ifosfamida a las antraciclinas, revela una ventaja de supervivencia, pero el estudio reciente más amplio de la European Organization for the Research and Treatment of Cancer es negativo; por tanto, la controversia continúa.

F. Pronóstico

El pronóstico está relacionado con el estadio, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 99 % para el estadio I, del 82 % para el estadio II y del 52 % para el estadio III según el nuevo sistema del AJCC/UICC. Las tasas correspondientes de supervivencia sin enfermedad a los 5 años son del 78 % para el estadio I, el 64 % para el estadio II y el 36 % para el estadio III. Los resultados a largo plazo son todavía peores. La tasa de supervivencia para la enfermedad en estadio IV es inferior al 10 %; no obstante, un determinado porcentaje mínimo de pacientes de esta categoría puede curarse. La mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio IV, si no reciben tratamiento, mueren al cabo de 6 a 12 meses; no obstante, la supervivencia real varía mucho y los pacientes pueden sobrevivir con enfermedad de progresión lenta durante muchos años.

G. Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se determina de la manera habitual para los tumores sólidos con la adición del criterio de necrosis tumoral, tanto radiológica como anatomopatológicamente, pero cada vez hay más ejemplos de casos en que los criterios habituales pasan por alto las buenas respuestas, y las nuevas técnicas de evaluación con tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) y el uso de la tomografía por emisión de positrones (TEP) cada vez son más frecuentes.

1. **Remisión completa.** Implica la desaparición completa de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
2. **Remisión parcial.** Generalmente, se emplean los Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (v. cap. 3, apartado IV.D.1). Estos criterios exigen una reducción del 30 % o superior de la enfermedad medible, que se calcula comparando la suma de los diámetros más largos de todas las lesiones antes y después del tratamiento. Cuando la enfermedad puede seguirse objetivamente con RM o TC, la necrosis tumoral importante atribuible a la quimioterapia que ponen de manifiesto los estudios de imagen o la anatomopatología equivale como mínimo a una respuesta parcial según los criterios RECIST. Para los TEGI, los criterios de Choi (reducción del 10 % del tamaño o reducción del 15 % de la densidad tumoral) pronostican el tiempo hasta la progresión o la supervivencia específica de la enfermedad mejor que los criterios de respuesta RECIST, y los criterios de Choi o ligeras variaciones de los mismos se están estudiando en otros sarcomas.
3. **Enfermedad estable o mejora.** Algunos médicos clasifican los grados menores de reducción del volumen tumoral como enfermedad estable y otros como mejora o respuesta menor. La enfermedad estable implica un aumento de la enfermedad inferior al 20 % durante como mínimo 8 semanas. Cada vez está más aceptado que la enfermedad estable o la mejora que persiste durante como mínimo 4 meses es por lo menos tan positiva para el beneficio final del

paciente como una respuesta parcial. En ninguna categoría de respuesta debe aparecer nueva enfermedad durante la respuesta. Muchos investigadores consideran que la ausencia de enfermedad progresiva según los criterios RECIST, especialmente si se mantiene durante más de 24 semanas, es tan buena como una respuesta.

4. **Progresión.** La aparición de nueva enfermedad en cualquier zona o un aumento del 20 % o superior de la enfermedad medible constituye enfermedad progresiva.
5. **Supervivencia.** Todos los pacientes cuya enfermedad responde objetivamente a la quimioterapia tienen una supervivencia más prolongada que los pacientes con enfermedad progresiva, y el grado de prolongación de la supervivencia es directamente proporcional al grado de respuesta antitumoral que puede cuantificarse.

II. QUIMIOTERAPIA

A. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

Aunque existen muchos tipos de sarcomas de partes blandas, hay pocas diferencias entre ellos en cuanto a la sensibilidad a una pauta de tratamiento habitual para los sarcomas de partes blandas. Los TEGI y los sarcomas alveolares de partes blandas y, en menor medida, los tumores fibrosos solitarios (que también se denominan *hemangiopericitomas*), los sarcomas de células claras y los sarcomas epitelioides responden a las pautas habituales con menor frecuencia que los demás sarcomas de partes blandas. En concreto, los TEGI no deben tratarse con quimioterapia basada en la doxorubicina y la ifosfamida. Normalmente, los TEGI se caracterizan por la mutación del gen *C-KIT* y presentan una alta tasa de respuesta con remisiones prolongadas tras el tratamiento con imatinib en una dosis de 400 mg/día. Los pacientes que no responden o que sufren una recidiva tras el tratamiento inicial puede que respondan a dosis más altas de imatinib (de hasta 800 mg) administradas a diario de forma fraccionada o al sunitinib. Los pacientes con TEGI y mutaciones en el exón 9 responden con mayor frecuencia y durante un período más prolongado a 800 mg de imatinib que a 400 mg. Cada vez hay más indicios de que los sarcomas alveolares de partes blandas deben tratarse con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y de que es mejor tratar los tumores fibrosos solitarios con una asociación de fármacos antiangiógenos y quimioterapia (p. ej., bevacizumabtemozolomida). Los angiosarcomas, especialmente los primarios en la piel, pueden responder al paclitaxel, mientras que otros sarcomas no responden a este fármaco. Dos tumores (el sarcoma de Ewing y el rabdomiosarcoma), sobre todo en los niños, son sensibles a la dactinomicina, la vincristina o el etopósido. Los otros tumores no. El objetivo del tratamiento para los pacientes con enfermedad avanzada es principalmente paliativo, aunque un pequeño porcentaje (un 20 %) de pacientes que consiguen la remisión completa en realidad se curan. Por tanto, el primer objetivo consiste en conseguir la remisión completa. Varios investigadores, entre ellos el autor, han demostrado que el pronóstico es el mismo independientemente de si la remisión completa se consigue mediante quimioterapia sola o mediante quimioterapia con cirugía complementaria, esto es, la extirpación quirúrgica de la enfermedad residual. Si no se consigue la remisión completa, la

remisión parcial tiene cierto efecto paliativo, con un alivio de los síntomas y la prolongación de la supervivencia aproximadamente un año. Asimismo, cualquier grado de mejora o estabilización de la enfermedad previamente avanzada aumenta la supervivencia.

B. Fármacos eficaces

El antineoplásico más importante es la doxorubicina, que es el eje de todas las pautas de poliquimioterapia. La ifosfamida, un análogo de la ciclofosfamida que posee actividad demostrada incluso en los pacientes que no responden a las asociaciones que contienen ciclofosfamida, suele incluirse en la poliquimioterapia de elección. Siempre se administra junto con el fármaco uroprotector mesna para evitar la cistitis hemorrágica. La dacarbazina, un fármaco marginal por sí solo, potencia en gran medida el efecto de la doxorubicina al prolongar la remisión y la supervivencia, además de aumentar la tasa de respuesta. La ciclofosfamida potencia ligeramente el efecto de la doxorubicina, si es que lo potencia, pero figura en algunas pautas eficaces. La gemcitabina es un fármaco activo, todavía más cuando se asocia al docetaxel, pero con la excepción del leiomiosarcoma uterino y algunos angiosarcomas, estos fármacos suelen reservarse para el tratamiento de segunda línea. La trabectedina, que está aprobada en la mayoría de los países aparte de Estados Unidos, también es un fármaco activo.

La clave de la quimioterapia eficaz para el sarcoma es la pronunciada curva de dosis-respuesta de la doxorubicina. En una dosis de 45 mg/m^2, la tasa de respuesta es inferior al 20 % en comparación con una tasa de respuesta del 37 % cuando se administra en una dosis de 75 mg/m^2. La ifosfamida y la poliquimioterapia presentan una relación de dosis-respuesta parecida, y las pautas con los mejores resultados publicados son las que utilizan las dosis más altas.

C. Pauta de quimioterapia de elección (posquirúrgica o avanzada)

Las pautas de quimioterapia primaria más eficaces comprenden la doxorubicina e ifosfamida (AI en altas dosis) o la doxorubicina y dacarbazina (ADIC), con o sin la adición de ciclofosfamida (CyADIC) o de ifosfamida y mesna (MAID). La pauta CyADIC es una variación de la pauta habitual CyVADIC que comprende vincristina. Puesto que los análisis han revelado que la vincristina no aporta nada significativo y provoca neurotoxicidad, se recomienda su adición en una dosis de 2 mg como máximo o 1,4 mg/m^2 por semana durante 6 semanas y luego una vez cada 3 a 4 semanas sólo para el tratamiento del rabdomiosarcoma y el sarcoma de Ewing.

La administración de doxorubicina y dacarbazina en infusión continua durante 72 h o 96 h, con ambos fármacos mezclados en la misma bomba de infusión, reduce notablemente las náuseas y los vómitos, y la quimioterapia puede mantenerse hasta alcanzar una dosis acumulada de doxorubicina de 600 mg/m^2 a 800 mg/m^2, con una menor cardiotoxicidad que con la administración habitual de doxorubicina y una dosis acumulada de 450 mg/m^2.

1. Pauta AI en altas dosis:

- Doxorubicina en infusión continua por vía intravenosa durante 72 h en una dosis de 75 mg/m^2 (25 mg/m^2 y día durante 3 días) *y*

- Ifosfamida a razón de 2,5 g/m^2 i.v. durante 2 h a 3 h al día durante 4 días.
- Se añade vincristina en una dosis total de 2 mg el día 1 para los tumores microcíticos como el rabdomiosarcoma y el sarcoma de Ewing (AI en altas dosis con vincristina).
- Se mezclan 500 mg/m^2 de mesna con la primera dosis de ifosfamida y se administran 1 500 mg/m^2 en infusión continua durante 24 h y durante 4 días en 2 l de líquido alcalino.
- Se administra filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) en dosis de 5 µg/kg s.c. los días 5 a 15 o hasta alcanzar una cifra de granulocitos de 1 500/µl. Otra posibilidad es administrar pegfilgrastim en una dosis de 6 mg el día 5.
- Repetir la tanda cada 3 semanas.

2. Pauta CyADIC en infusión continua:

- Ciclofosfamida a razón de 600 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
- Doxorubicina en infusión intravenosa continua durante 96 h en una dosis de 60 mg/m^2 (15 mg/m^2 y día durante 4 días) *y*
- Dacarbazina en infusión intravenosa continua durante 96 h en una dosis de 1 000 mg/m^2 (250 mg/m^2 y día durante 4 días) mezclada en la misma bolsa o bomba que la doxorubicina. Las dosis deben fraccionarse en cuatro infusiones consecutivas de 24 h.
- Repetir la tanda cada 3 a 4 semanas.

3. Pauta ADIC en infusión continua:

- Doxorubicina en infusión intravenosa continua durante 96 h en una dosis de 90 mg/m^2 (22,5 mg/m^2 y día durante 4 días) *y*
- Dacarbazina en infusión intravenosa continua durante 96 h en una dosis de 900 mg/m^2 (225 mg/m^2 y día durante 4 días) mezclada en la misma bolsa o bomba que la doxorubicina. Las dosis deben fraccionarse en cuatro infusiones consecutivas de 24 h.
- Repetir la tanda cada 3 a 4 semanas.

4. Pauta MAID:

- Mesna en infusión intravenosa continua durante 96 h en una dosis de 8 000 mg/m^2 (2000 mg/m^2 y día durante 4 días).
- Doxorubicina en infusión intravenosa continua durante 72 h en una dosis de 60 mg/m^2 (20 mg/m^2 y día durante 3 días).
- Ifosfamida en infusión intravenosa continua en una dosis de 6 000 mg/m^2 (2 000 mg/m^2 y día durante 3 días). Las dosis deben fraccionarse en tres infusiones consecutivas de 24 h. Algunos investigadores prefieren administrar la infusión de ifosfamida durante 2 h en lugar de 24 h debido a su mayor actividad en monoterapia con las infusiones más cortas.
- Dacarbazina en infusión intravenosa continua durante 72 h en una dosis de 900 mg/m^2 (300 mg/m^2 y día durante 3 días) mezclada en la misma bolsa o bomba que la doxorubicina. Las dosis deben fraccionarse en 3 infusiones consecutivas de 24 h.
- Repetir la tanda cada 3 a 4 semanas.

5. **Modificación de las dosis.** Las dosis de doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y mesna deben aumentarse en un 25 % y pueden disminuirse en un 20 % para cada tanda de tratamiento a fin de alcanzar una cifra absoluta mínima de granulocitos de aproximadamente 500/µl si no se utilizan factores de crecimiento. La *dosis máxima de doxorubicina está limitada de 600 mg/m^2 a 800 mg/m^2*, según la duración (48-96 h) de la infusión, y una vez que se alcanza esta dosis, el tratamiento debe suspenderse a menos que las muestras de la biopsia cardíaca indiquen que puede mantenerse sin peligro. En el sarcoma de Ewing y el rabdomiosarcoma, hay que mantener el tratamiento, y la doxorubicina puede sustituirse por dactinomicina a razón de 2 mg/m^2 en una dosis única o 0,5 (mg/m^2)/día durante 5 días, con el mantenimiento de la pauta durante un total de 18 meses.
6. **Otra opción para los niños con rabdomiosarcoma** consiste en una pauta alternativa de ifosfamida y etopósido alternados con la denominada *pauta VAdriaC* (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida).
   - Vincristina a razón de 1,5 mg/m^2 a la semana × 3 durante las dos primeras tandas de VAdriaC y luego sólo el día 1.
   - Doxorubicina en dosis de 60 mg/m^2 a 75 mg/m^2 en infusión continua durante 48 h *y*
   - Ciclofosfamida a razón de 600 (mg/m^2)/día durante 2 días (con mesna).

   Al cabo de 3 semanas:
   - Ifosfamida a razón de 1 800 (mg/m^2)/día durante 5 días (con mesna) *y*
   - Etopósido en dosis de 100 (mg/m^2)/día durante 5 días.

   Las tandas de quimioterapia se alternan cada 3 semanas durante 39 semanas.
7. **Vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC).** Una pauta más antigua y menos intensiva, pero aun así eficaz para los niños con rabdomiosarcoma de buen pronóstico, es la denominada *pauta VAC en pulsos*. Se administra dactinomicina en una dosis total de 2 mg/m^2 a 2,5 mg/m^2 en inyecciones fraccionadas diarias durante 5 a 7 días (p. ej., 0,5 mg/m^2 y día durante 5 días) y se repite cada 3 meses hasta un total de cinco tandas. Al mismo tiempo, se inicia la administración de pulsos de ciclofosfamida de 275 (mg/m^2)/día a 330 (mg/m^2)/día durante 7 días, pero se administran cada 6 semanas con vincristina 2 mg/m^2 los días 1 a 8 de cada tanda de ciclofosfamida. Las tandas de ciclofosfamida se suspenden prematuramente si la cifra de leucocitos se sitúa por debajo de 1 500/µl. La quimioterapia se mantiene durante 2 años. Aunque no está claro que la pauta de quimioterapia tenga que durar 2 años.

D. Quimioterapia de segunda línea

La quimioterapia secundaria para los pacientes con sarcoma es relativamente infructuosa, con unas tasas de respuesta inferiores al 10 % con casi todos los fármacos o pautas tradicionales que se han evaluado. El mejor fármaco que está a la venta es la ifosfamida, que, si no se ha utilizado en el tratamiento primario, genera una respuesta en aproximadamente el 20 % de los pacientes. La ifosfamida

en altas dosis (12 g/m^2 o más) puede generar respuestas en los pacientes que no responden a dosis más bajas de ifosfamida en asociación con otros fármacos. En la experiencia del autor, la gemcitabina tiene una tasa de respuesta del 18 % y se ha convertido en el fármaco de referencia para el tratamiento de rescate. Los datos recientes indican que la asociación de gemcitabina y docetaxel (la pauta GemTax) mejora la tasa de respuesta, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia en una comparación aleatorizada con gemcitabina sola; por tanto, hay que contemplar el uso de la pauta Gem-Tax como tratamiento de segunda línea para la mayoría de los sarcomas de partes blandas. Las excepciones son el liposarcoma mixoide y el sarcoma sinovial, en que la pauta tiene una actividad mínima. En comparación, como mínimo para el liposarcoma mixoide, la trabectedina es muy activa y debe considerarse el tratamiento de elección de segunda línea.

La pauta GemTax consiste en:

- Gemcitabina a razón de 900 mg/m^2 durante 90 min los días 1 y 8.
- Docetaxel en dosis de 100 mg/m^2 sólo el día 8.
- Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) a razón de 5 μg/kg s.c. los días 9 a 15 o hasta alcanzar una cifra de granulocitos de 1500/μl. Otra posibilidad es administrar pegfilgrastim en una dosis de 6 mg el día 9.

La duración de la infusión de gemcitabina es crucial, ya que la gemcitabina sólo puede convertirse en su metabolito activo, el trifosfato de gemcitabina, a una velocidad de 10 mg/m^2/min. Las dosis se reducen un 25 % hasta 675 mg/m^2 y 75 mg/m^2, respectivamente, para los pacientes que han recibido tratamiento previo extenso o radioterapia pélvica. Un día antes de la administración del docetaxel, hay que empezar el tratamiento con dexametasona 8 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días.

La trabectedina tiene una tasa de respuesta que no supera el 10 % al 20 % en términos generales, pero puede generar una estabilidad prolongada en los pacientes con progresión previa, regresiones tumorales espectaculares en algunos pacientes y respuestas frecuentes en los pacientes con liposarcoma mixoide. En este subtipo de tumor, se observan respuestas según los criterios RECIST en un 40 % de los pacientes, respuestas según los criterios de Choi en aproximadamente el 80 % de los pacientes y enfermedad progresiva en sólo algo más del 10 % de los pacientes.

La trabectedina se administra de la siguiente manera:

- Trabectedina a razón de 1,5 mg/m^2 durante 24 h i.v. sólo el día 1. Administrar premedicación el día 0 con dexametasona 8 mg v.o.
- Pegfilgrastim en dosis de 6 mg s.c. el día 3.

Los pacientes que no responden a la doxorubicina, ifosfamida, Gem-Tax o trabectedina deben entrar en un estudio de fase II de un nuevo fármaco para ver si puede demostrarse alguna actividad, puesto que no existen otras opciones razonablemente buenas.

E. Complicaciones de la quimioterapia

Los efectos secundarios de la quimioterapia del sarcoma pueden clasificarse en tres categorías: potencialmente mortales, potencialmente peligrosos y desagradables.

1. **Las complicaciones potencialmente mortales de la quimioterapia son la infección o la hemorragia.** Con este tipo de quimioterapia aparece trombo-

citopenia (< 20 000/µl) cuando se utilizan factores de crecimiento para mantener la intensidad de la dosis, pero la hemorragia es infrecuente y puede reducirse mediante la transfusión de plaquetas (10 000/µl). Alrededor del 20 % al 40 % de los pacientes presenta infección demostrada o posible relacionada con la neutrocitopenia farmacológica en algún momento del tratamiento. Estas infecciones rara vez son mortales si se tratan de inmediato con antibióticos bactericidas de amplio espectro en cuanto aparece el episodio neutrocitopenia febril.

2. Los **efectos secundarios potencialmente peligrosos de la quimioterapia** comprenden:

a. La **mucositis,** que aparece en menos del 25 % de los pacientes, puede afectar a la ingestión o puede actuar como una fuente de infección.

b. La**granulocitopenia** predispone al paciente a las infecciones, pero, debido a su brevedad, rara vez provoca una infección.

c. Las **alteraciones cardíacas** provocadas por la doxorubicina rara vez causan problemas clínicos en las dosis recomendadas, y normalmente aparece insuficiencia cardíaca congestiva reversible en menos del 5 % de los pacientes.

d. La **insuficiencia renal** es una complicación infrecuente de la ifosfamida. El síndrome de Fanconi, que se manifiesta particularmente por una pérdida considerable de bicarbonato, es una complicación relacionada con la dosis de ifosfamida, que aparece en el 10 % al 30 % de los pacientes que reciben las dosis habituales de ifosfamida y en aproximadamente el 100 % de los pacientes que reciben pautas de ifosfamida en altas dosis. Su morbilidad puede reducirse con el uso sistemático de infusiones alcalinas y la corrección de las concentraciones de electrólitos con reposición oral o intravenosa. Sólo rara vez la nefrotoxicidad evoluciona a insuficiencia renal, que con frecuencia está desencadenada por la deshidratación o la administración de fármacos mínimamente nefrotóxicos como los antinflamatorios no esteroideos (AINE). Hay que aconsejar a los pacientes tratados con ifosfamida que eviten los AINE, incluso años después de la quimioterapia.

e. Los **efectos secundarios** de la ifosfamida **sobre el SNC** casi nunca son una complicación grave. Frecuentemente los pacientes presentan confusión leve, desorientación o problemas con los movimientos finos. Casi nunca se observa somnolencia ni coma en los pacientes que no presentan hipoalbuminemia o acidosis.

f. La **cistitis hemorrágica,** una complicación infrecuente del tratamiento con ciclofosfamida, antes era el efecto secundario limitante de la dosis de la ifosfamida. Puede evitarse en la mayoría de los casos mediante la administración de otro fármaco, el mesna, antes y después de cada dosis de ifosfamida, lo que permite la utilización de dosis más altas de ifosfamida.

g. La **toxicidad pulmonar,** que se manifiesta en forma de disnea progresiva, se observa en menos del 10 % de los pacientes tratados con la asociación

Gem-Tax, pero su frecuencia es de aproximadamente el doble que la observada con la gemcitabina en monoterapia. Una vigilancia cuidadosa por si aparece este problema y el tratamiento inmediato con altas dosis de corticoesteroides pueden salvar la vida del paciente.

h. La **toxicidad hepática** es el efecto secundario limitante de la trabectedina. Si el fármaco no se administra cuando la fosfatasa alcalina está elevada, la hepatitis grave no suele ser un problema, y la incidencia de este efecto es inferior al 5 % cuando se utiliza premedicación con dexametasona.

3. **Los problemas desagradables que sólo son graves excepcionalmente** comprenden las náuseas y vómitos (debidos sobre todo a la dacarbazina, ifosfamida y docetaxel) y la alopecia (debida a la doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y docetaxel). La gemcitabina y, en mayor medida, la asociación Gem-Tax, puede provocar cansancio profundo. La gemcitabina también puede provocar fiebre de origen farmacológico y exantema (que con frecuencia se confunde con celulitis) que puede responder a los corticoesteroides.

F. Precauciones especiales

1. **Ifosfamida.** Hay que mantener a los pacientes bien hidratados con un pH alcalino para evitar que aparezcan efectos secundarios sobre el SNC y reducir la nefrotoxicidad. Hay que añadir bicarbonato sódico o acetato sódico a los líquidos intravenosos en una concentración inicial de 100 mEq/l a 150 mEq/l, y la administración de líquidos debe ajustarse para generar una diuresis de como mínimo 2 l/día y mantener la concentración de bicarbonato sérico en 25 mEq/l o más alta. Hay que ajustar otros electrólitos cuando sea necesario diariamente. La albúmina sérica debe mantenerse dentro de los límites de la normalidad.
2. **Doxorubicina.** Evitar la extravasación. Las infusiones continuas tienen que administrarse (y las infusiones cortas deberían administrarse) a través de un catéter venoso central. Es de vital importancia prestar atención a la dosis acumulada administrada (que varía según la pauta de administración) para reducir el riesgo de cardiotoxicidad.
3. **Trabectedina.** Evitar la extravasación. Las infusiones continuas tienen que administrarse (y las infusiones cortas deberían administrarse) a través de un catéter venoso central.

Lecturas recomendadas

Antman KH, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1276–1285.

Antman KH, Montella D, Rosenbaum C, Schwen M. Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep.* 1985;69:499–504.

Benjamin RS, Legha SS, Patel RS, Nicaise C. Single agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson experience. *Cancer*

Chemother Pharmacol. 1993;31:S174–S179.
Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472–480.
Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1989;7:1208–1216.
Fata F, O'Rielly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer.* 1999;86:2034–2037.
Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:1238–1247.
Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8:595–602.
Harrison L, Franzese F, Gaynor J, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:259–265.
Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052–1056.
Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:576–584.
Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, et al. Conservative surgery and radiation therapy for soft tissue sarcomas. In: Martin RG, Ayala AG, eds. *Management of primary bone and soft tissue tumors.* Chicago: Year Book; 1977:289–298.
Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. An adaptively randomized phase 2 study of gemcitabine and docetaxel vs. gemcitabine alone in patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2007;25:2755–2763.
Patel SR, Benjamin RS. Sarcomas: part I and II. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9:513–942.
Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose-rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol.* 2001;19:3483–3489.
Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 1998;21:317–321.
Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft-tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose response and schedule dependence. *J Clin Oncol.* 1997;15:2378–2384.
Pisters P, Leung D, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin*

Oncol. 1996;14:1679–1689.
Soft tissue sarcoma. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds.) *AJCC cancer staging manual* (6th ed.). New York, NY: Springer-Verlag; 2002:193–197.
Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997;350:1647–1654.
Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205–216.
van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001; 358:1421–1423.
Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127–1134.
Wunder J, Healey J, Davis A, Brennan MF. A comparison of staging systems for localized extremity soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2000;88:2721–2730.
Zalupski MM, Ryan J, Hussein M, et al. Defining the role of adjuvant chemotherapy for patients with soft tissue sarcoma of the extremities. In: Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer VII.* Philadelphia: Lippincott; 1993:385–392.

17 Sarcomas óseos

Robert S. Benjamin

Existen cuatro sarcomas óseos principales, que difieren en su comportamiento clínico, su sensibilidad a la quimioterapia y su pronóstico. Todos ellos se manifiestan como lesiones óseas dolorosas y metastatizan con mayor frecuencia en los pulmones y luego en otros huesos. El pronóstico de los sarcomas óseos no tratados es inversamente proporcional a su sensibilidad a la quimioterapia. Los sarcomas se consideran en orden de mayor a menor sensibilidad terapéutica: sarcoma de Ewing, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y condrosarcoma.

La respuesta al tratamiento se determina según los criterios habituales que aplicados en los tumores sólidos y es idéntica a la que se ha descrito en el capítulo 16 para los sarcomas de partes blandas. Con frecuencia, es difícil evaluar la respuesta de los tumores óseos primarios a la quimioterapia antes de la cirugía y la respuesta en la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (TEP-TC) se correlaciona mejor con la destrucción del tumor. Las imágenes de resonancia magnética (RM) pueden ser muy engañosas. Con frecuencia, es necesaria la resección completa y el examen de toda la muestra para determinar la respuesta al tratamiento en un tumor primario o incluso metastásico y para confirmar la remisión completa.

I. ESTADIFICACIÓN

Los tumores óseos se estadifican según los criterios del American Joint Committee on Cancer (AJCC), además de los criterios de la Musculoskeletal Tumor Society.

A. Sistema de estadificación del AJCC

El estadio está determinado por el grado tumoral, el tamaño del tumor y la presencia y la localización de las metástasis. Existen cuatro grados tumorales:

- Grado 1: bien diferenciado, bajo grado.
- Grado 2: moderadamente diferenciado, grado bajo.
- Grado 3: poco diferenciado, grado alto.
- Grado 4: indiferenciado, grado alto.

El sarcoma de Ewing se clasifica como grado 4 (G4).

El valor de corte del tamaño del tumor es de 8 cm o menor. El tamaño del tumor determina los estadios A y B, que son las subdivisiones de los estadios I y II, y el estadio III:

- T1: 8 cm o inferior.
- T2: mayor de 8 cm.

- T3: tumores discontinuos en la localización ósea primaria.

Las metástasis se subdividen según su presencia y localización:

- M0: sin metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.
- M1a: pulmones.
- M1b: otras localizaciones a distancia, entre ellas los ganglios linfáticos.

La clasificación por estadios del AJCC es:

Estadio IA	G1-G2	T1	N0	M0
Estadio IA	G1-G2	T2	N0	M0
Estadio IIA	G3-G4	T1	N0	M0
Estadio IIB	G1-G2	T2	N0	M0
Estadio III	Cualquier G	T3	N0	M0
Estadio IVA	Cualquier G	Cualquier T	N0	M0
Estadio IVB	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	Mb1 (incluye N1)

B. Sistema de estadificación de la Musculoskeletal Tumor Society

La Musculoskeletal Tumor Society estadifica los sarcomas según el grado y la localización compartimental. Los números romanos reflejan el grado tumoral.

- Estadio I: grado bajo.
- Estadio II: grado alto.
- Estadio III: tumor de cualquier grado con metástasis a distancia.

La letra adjunta refleja la compartimentación del tumor.

- Estadio A: limitado al hueso.
- Estadio B: se extiende a las partes blandas adyacentes.

C. Evaluación de la estadificación

Así, un tumor en estadio IA es un tumor de bajo grado limitado al hueso y un tumor en estadio IB es un tumor de bajo grado que se extiende a las partes blandas, etcétera. La evaluación y el seguimiento de los pacientes se llevan a cabo según el plan que figura en la tabla 17-1.

II. SARCOMA DE EWING

A. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

1. Características del tumor. El sarcoma de Ewing es un tumor óseo de células redondas pequeñas de gran malignidad. Junto con otros tumores de la familia del sarcoma de Ewing (FSE), en particular el tumor neuroectodérmico primitivo, el sarcoma de Ewing se caracteriza por una translocación cromosómica t(11;22) específica que la mayoría de las veces se traduce en el reordenamiento del gen *EWS-FLI-1*. Ahora se cree que todos los tumores de la FSE deben considerarse el mismo tumor. El sarcoma de Ewing aparece con mayor frecuencia en la segunda década de vida y el 90 % de los pacientes tiene menos de 30 años. Se observa un ligero predominio masculino. Las localizaciones más habituales son la pelvis o la diáfisis de los huesos largos de las extremidades. Con frecuencia, los síntomas sistémicos

de fiebre y leucocitosis sugieren una infección. Radiológicamente, la característica predominante es la osteólisis, aunque puede aparecer esclerosis. Con frecuencia, la reacción perióstica presenta el denominado *patrón en piel de cebolla* con formación de capas de nuevo hueso subperióstico, a menudo con espículas que se irradian desde la cortical hacia fuera. El pronóstico, hasta la era de la quimioterapia moderna, era sumamente malo, con una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 10 % y el fallecimiento de casi la mitad de los pacientes en el año siguiente al diagnóstico. Puesto que el sarcoma de Ewing es un tumor anaplásico y, por definición, casi siempre se asocia a un tumor de partes blandas, suele clasificarse como estadio IIb o IV del AJCC según si se demuestra enfermedad metastásica en los pulmones (IVA), los huesos (IVB) o ambos. Las metástasis óseas confieren un pronóstico notablemente peor.

TABLA 17-1 Evaluación de los sarcomas óseos primarios

Pruebas*	Antes del tratamiento	Con el tratamiento inicial	Antes de la cirugía	Con el tratamiento posterior	Seguimiento
Anamnesis y exploración física	X	Antes de cada tratamiento	X	Antes de cada tratamiento	Año 1: cada 2 meses Años 2 y 3: cada 3-4 meses Año 4: cada 4 meses Año 5: cada 6 meses Luego anualmente
Hemograma completo, fórmula leucocitaria y cifra de trombocitos†	X	Dos veces por semana	X	Dos veces por semana	Anualmente
Análisis bioquímico de sangre†	X	Antes de cada tratamiento	X	Antes de cada tratamiento	Año 1: cada 4-6 meses Luego anualmente
Aclaramiento de creatinina calculado	X	Para el metotrexato	—	Para el metotrexato	—
Electrólitos, mg†	X	Antes de cada tratamiento	X	Antes de cada tratamiento	—
Análisis de orina	Si se administra ifosfamida	Según indiquen los síntomas	X	Antes de cada tratamiento	—
TP, TTPA, fibrinógeno	X	Antes de cada tratamiento IA y cada día durante el tratamiento IA	X	—	—
Radiografías simples del tumor primario	X	Cada 2 tandas	X	Cada 3 meses	Año 1: cada 4-6 meses Luego anualmente
TC del tumor primario	X	Después de 2-4 tandas	X	—	Al final del tratamiento para tumores primarios de cabeza y cuello o pélvicos
RM del tumor primario	—	Sólo para la planificación quirúrgica	—	—	—

Gammagrafía ósea	X				
TEP-TC[‡]	X	Después de 2-4 tandas	Si es necesario para evaluar la respuesta	—	—
Radiografía de tórax	X	Antes de cada tratamiento	X	Antes de cada tratamiento	Año 1: cada 2 meses Años 2 y 3: cada 3-4 meses Año 4: cada 4 meses Año 5: cada 6 meses Luego anualmente
TC de tórax	X	Si la radiografía de tórax es dudosa, para evaluar la respuesta o para la planificación quirúrgica	—	Si la radiografía de tórax es dudosa, para evaluar la respuesta o para la planificación quirúrgica	Si la radiografía de tórax es dudosa o para la planificación quirúrgica
Angiografía	X	Antes de cada tratamiento prequirúrgico	—	—	—
Médula ósea	Sólo para tumores microcíticos con metástasis	—	—	—	—
ECG	Si hay antecedentes cardíacos	—	—	Si hay antecedentes cardíacos	—
Gammagrafía cardíaca	Si hay antecedentes cardíacos	—	—	Si la dosis de doxorubicina supera los límites habituales para esa pauta	—
Catéter venoso central	X	—	—	—	—
Sesión sobre tumores óseos	X	—	—	—	Si hay que tomar más decisiones multidisciplinarias

ECG, electrocardiograma; IA, intrarterial; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TEP, tomografía por emisión de positrones; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado.
*Las pruebas pueden solicitarse con mayor frecuencia basándose en las indicaciones clínicas.
†Son necesarios con mayor frecuencia si el paciente está en un programa de tratamiento médico.
‡El procedimiento es altamente recomendable pero opcional.

2. Tratamiento primario. Debido al mal pronóstico y a la cirugía mutilante que implica la resección de la lesión primaria, la radioterapia ha sido la modalidad de tratamiento principal para el control local del tumor. A medida que las técnicas quirúrgicas de conservación de la extremidad se han ido generalizando, cada vez más se intenta utilizar de nuevo la cirugía antes que la radioterapia. Existen indicios de que el uso de la cirugía no sólo aumenta la tasa de control local, sino que también puede mejorar el pronóstico general. Aunque quizá sea así, las conclusiones deben moderarse puesto que a los pacientes que presentan el peor pronóstico no se les ofrece la posibilidad de someterse a una resección quirúrgica.

B. Quimioterapia

Las pautas de quimioterapia primaria más eficaces comprenden vincristina, doxorubicina e ifosfamida (VAI en altas dosis) o ciclofosfamida (VAdriaC), con o sin la adición de dacarbazina (CyVADIC). En la mayoría de los casos en que no se utiliza ifosfamida en el tratamiento primario, se añaden ifosfamida y etopósido de manera rotatoria o tras la finalización de la pauta basada en la doxorubicina.

1. Pauta VAI en altas dosis:

- Vincristina en una dosis total de 2 mg el día 1.
- Doxorubicina a razón de 75 mg/m^2 en infusión continua durante 72 h i.v. (25 mg/m^2 y día durante 3 días) *e*
- Ifosfamida a razón de 2,5 g/m^2 i.v. durante 2 h a 3 h al día durante 4 días.
- Se mezclan 500 mg/m^2 de mesna con la primera dosis de ifosfamida y se administran 1 500 mg/m^2 en infusión continua durante 24 h y durante 4 días en 2 l de líquido alcalino.
- Se administra filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos)

a razón de 5 µg/kg s.c. los días 5 a 15 o hasta alcanzar una cifra de granulocitos de 1 500/µl. Otra posibilidad es administrar pegfilgrastim en una dosis de 6 mg el día 5.

- Repetir la tanda cada 3 semanas.

2. Pauta CyVADIC.

Otra buena pauta de quimioterapia para el sarcoma de Ewing, especialmente en el adulto, es la pauta CyVADIC en infusión continua, que se menciona en el capítulo 16 (v. apartado II.C).

- Ciclofosfamida a razón de 600 mg/m^2 i.v. el día 1.
- Vincristina en dosis de 1,4 mg/m^2 (2 mg como máximo) i.v. a la semana durante 6 semanas, luego el día 1 de cada tanda.
- Doxorubicina a razón de 60 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 96 h a través de un catéter venoso central (15 mg/m^2 y día durante 4 días).
- Dacarbazina en dosis de 1 000 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 96 h (250 mg/m^2 y día durante 4 días) mezclada en la misma bolsa o bomba que la doxorubicina. Las dosis deben fraccionarse en cuatro infusiones consecutivas de 24 h.
- Repetir la tanda cada 3 a 4 semanas.

3. Modificación de las dosis. Las tandas se repiten con un aumento o una reducción del 25 % de las dosis de ciclofosfamida y doxorubicina, según la morbilidad. Se repiten al cabo de 3 a 4 semanas en cuanto se han alcanzado las cifras de 1 500 granulocitos/µl y 100 000 plaquetas/µl. Las complicaciones son las mismas que se describen en el capítulo 16 (v. apartado II.E), con la adición de la neuropatía periférica por vincristina. Cuando la dosis acumulada de doxorubicina alcanza los 800 mg/m^2, el tratamiento se suspende.

4. Otras pautas. Otras pautas suprimen la dacarbazina; incluyen dosis variables de ciclofosfamida de hasta 4 200 mg/m^2; administran dactinomicina con la doxorubicina o en lugar de la doxorubicina, y en algunos pacientes añaden otros fármacos. La pauta pediátrica más habitual actualmente alterna dos pautas cada 2 a 3 semanas: ifosfamida junto con etopósido, y vincristina y doxorubicina con ciclofosfamida, sustituyendo la doxorubicina por dactinomicina tras alcanzar una dosis acumulada (inyección intravenosa continua) de 375 mg/m^2 (VAdCA). En un reciente estudio intergrupo, esta pauta fue mejor que la pauta VAdCA sola. El esquema de administración de los fármacos es:

a. Asociación inicial:

- Ifosfamida en dosis de 1 800 (mg/m^2)/día i.v. × 5 (con mesna) *y*
- Etopósido a razón de 100 (mg/m^2)/día i.v. × 5.

b. Tres semanas después, empezar:

- Vincristina en dosis de 1,5 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
- Doxorubicina a razón de 75 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*

- Ciclofosfamida en dosis de 1 200 mg/m^2 i.v. el día 1.

c. De 2 a 3 semanas después, volver a la primera pauta y repetir. Cuando se alcanza una dosis acumulada de doxorubicina de 375 mg/m^2, sustituir la doxorubicina por 1,25 mg/m^2 de dactinomicina. La quimioterapia se mantiene durante 1 año para la pauta de 3 semanas, pero especialmente en los pacientes pediátricos, se prefiere la pauta más intensa pero más breve de 2 semanas.

d. Otra versión de la pauta alternativa empieza con una pauta intensiva de VAdriaC que incluye la administración de doxorubicina y vincristina en infusión continua durante 72 h y el aumento de la dosis de ciclofosfamida a 4 200 mg/m^2 fraccionados en dos dosis iguales los días 1 y 2.

5. **Respuestas.** La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica consigue una remisión completa; no obstante, casi todos los pacientes, especialmente los que presentan metástasis óseas, recaen y al final mueren por la enfermedad. Cuando la quimioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad primaria con cirugía o radioterapia, el pronóstico depende del tamaño y la localización del tumor primario. Los pacientes con lesiones grandes en los huesos planos presentan una tasa de curación inferior al 30 % en comparación con el 60 % al 70 % en los pacientes con lesiones en los huesos largos, que generalmente son más pequeñas. Una complicación alarmante de la quimiorradioterapia es la elevada frecuencia de aparición de tumores secundarios en los pacientes curados (4 de 10 pacientes en una serie presentaron sarcomas secundarios en los campos irradiados). Esta complicación es otro motivo para considerar la posibilidad de una intervención quirúrgica en lugar de radioterapia, porque la quimioterapia es necesaria para la curación, independientemente de si la lesión primaria puede controlarse o no con radioterapia.
6. **Quimioterapia de segunda línea.** Se han observado respuestas esporádicas con el etopósido (VP-16), los inhibidores de la topoisomera sa I, otros fármacos alquilantes (especialmente la ifosfamida), las nitrosoureas y el cisplatino. En la actualidad se utiliza con frecuencia una asociación de etopósido e ifosfamida en los pacientes en que estos fármacos no se utilizaron en el tratamiento inicial. La ifosfamida en altas dosis (14 g/m^2 en dosis fraccionadas durante 3 a 7 días, ya sea en una infusión de 2 h o en infusión continua) con mesna o doxorubicina en altas dosis (90 mg/m^2) además de dacarbazina (900 mg/m^2) en una infusión continua de 96 h, a veces resulta eficaz para generar remisiones breves en los pacientes en que estos fármacos no se utilizaron o se utilizaron en unas dosis mucho más bajas durante el tratamiento inicial. En los pacientes que reciben los cinco fármacos más activos en el tratamiento primario, el tratamiento de segunda línea consiste en un inhibidor de la topoisomerasa I y un fármaco alquilante. La pauta más estudiada es ciclofosfamida y topotecán, pero en Estados Unidos la asociación de vincristina, irinotecán y temozolomida está ganando cada vez más aceptación. Las respuestas secundarias son extremadamente

negativas y la supervivencia de un paciente con sarcoma de Ewing que ha sufrido una recidiva se cuantifica en semanas a menos que la recidiva tenga lugar después de un intervalo sin enfermedad de más de 2 años.

7. **Quimioterapia en altas dosis.** La quimioterapia habitual para el sarcoma de Ewing se acompaña de mielosupresión grave pero pasajera. La disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyéticos para reducir las complicaciones infecciosas ofrece una medida añadida de seguridad, pero por lo general no es necesaria. La política del autor consiste en utilizar factores de crecimiento con las pautas que provocan neutrocitopenia febril en como mínimo el 30 % de los pacientes o en los pacientes que han sufrido episodios de neutrocitopenia febril durante una tanda anterior de quimioterapia en lugar de reducir las dosis de los fármacos mielodepresores.

Los programas de trasplante de médula ósea o citoblastos periféricos de rescate todavía se están investigando en pacientes que presentan factores de mal pronóstico (tumores primarios pélvicos de gran tamaño, enfermedad metastásica, mala respuesta a la quimioterapia de inducción), pero todavía no han demostrado que mejoran el pronóstico. Este tipo de tratamientos se han probado con resultados negativos en pacientes que han sufrido una recidiva después de la quimioterapia habitual y se ha demostrado que no poseen una ventaja significativa. Está claro que esta estrategia no debe utilizarse en los pacientes con recidiva.

III. OSTEOSARCOMA

A. Consideraciones generales

El osteosarcoma es un tumor con mal pronóstico en ausencia de quimioterapia eficaz. Es el sarcoma óseo primario más habitual. Con frecuencia afecta a pacientes de 10 a 25 años, suele localizarse alrededor de la rodilla en aproximadamente el 66% de los pacientes y el 66% de estos tumores afectan a la cara distal del fémur. Como en el caso de otros sarcomas óseos, las metástasis pulmonares son las más habituales, seguidas de las metástasis óseas. Puesto que el osteosarcoma clásico es, por definición, un tumor de alto grado y va acompañado de un tumor de partes blandas en el 90 % o más de los pacientes, normalmente se estadifica como IIB o IIIB, según si se demuestra la presencia de metástasis en los pulmones o los huesos.

B. Papel de la quimioterapia

Normalmente la quimioterapia se utiliza como tratamiento prequirúrgico o posquirúrgico, y su utilidad como tratamiento prequirúrgico se ha demostrado de manera concluyente. Los pacientes que presentan una respuesta completa a la quimioterapia prequirúrgica con una destrucción del tumor de como mínimo el 90 % tienen una supervivencia considerablemente mejorada. Las tasas de respuesta en los tumores evaluables oscilan entre el 30 % y el 80 %. La curación de la enfermedad primaria con quimioterapia posquirúrgica oscila entre el 50 % y el 80 %.

C. Fármacos eficaces

Los cuatro principales fármacos habituales en el tratamiento del osteosarcoma son el cisplatino, la doxorubicina, la ifosfamida y el metotrexato en altas dosis.

D. Pauta recomendada

Pueden recomendarse distintas pautas basándose en una evaluación preliminar o más exhaustiva.

1. Doxorubicina y cisplatino

- Doxorubicina a razón de 90 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 96 h a través de un catéter venoso central *y*
- Cisplatino en dosis de 120 mg/m^2 por vía intrarterial (para el tumor primario) o i.v. el día 6.
- Repetir cada 4 semanas.

Hay que administrar en el preoperatorio de tres a cuatro tandas de tratamiento. El tratamiento posquirúrgico depende de la respuesta del tumor primario. Los pacientes con necrosis tumoral mayor del 90 % deben seguir con la misma pauta durante tres a seis tandas post-operatorias o hasta alcanzar una dosis acumulada de doxorubicina de 800 mg/m^2. Si hay que suspender el cisplatino de manera prematura, reducir la dosis de doxorubicina a 75 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 72 h y administrar ifosfamida en dosis de 2 500 mg/m^2 i.v. durante 3 h al día durante 4 días (pauta de doxorubicina e ifosfamida en dosis intensivas para el sarcoma de partes blandas, v. cap. 16, apartado II.C.1).

2. Otra pauta. Tras la quimioterapia primaria, si la necrosis tumoral es inferior al 90 % en el momento de la intervención quirúrgica, cambiar a la siguiente pauta:

a. Metotrexato en dosis de 12 g/m^2 i.v. cada 2 semanas durante 8 semanas con profilaxis anticitotóxica (v. apartado III.E.2).

b. Tres semanas después, administrar ifosfamida a razón de 2 g/m^2 i.v. durante 2 h y durante 5 días consecutivos, con 1 200 mg/m^2 i.v. de mesna en tres dosis fraccionadas cada día (400 mg/m^2 i.v. cada 4 h × 3) o en infusión continua después de una dosis de carga de 400 mg/m^2 mezclada con la primera dosis de ifosfamida, además de doxorubicina a razón de 75 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 72 h. Tres semanas después, repetir la tanda.

c. De 3 a 4 semanas después, repetir la pauta completa de cuatro tandas de metotrexato y dos tandas de ifosfamida-doxorubicina. Terminar con cuatro tandas más de metotrexato en altas dosis.

3. Existen muchas estrategias alternativas a la quimioterapia, como la adición de metotrexato en dosis elevadas, de ifosfamida o de ambos a la pauta de inducción y el mantenimiento de los mismos tres o cuatro fármacos después del tratamiento quirúrgico. La asociación de bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (BCD) ya casi nunca se utiliza, si es que alguna vez se utiliza.

E. Precauciones especiales para la administración de los fármacos

1. Cisplatino. Es necesaria hidratación previa, con infusión de líquidos intravenosos durante la noche en una concentración de 150 ml/h o 1 l de líquido durante 2 h (en el adulto), seguida de como mínimo 6 l de líquido con

cloruro potásico (mínimo, 20 mEq/l) y sulfato de magnesio (mínimo, 4 mEq/l) durante los primeros 1 o 2 días siguientes a la administración de cisplatino. Muchos investigadores prefieren la administración de manitol (66 ml de una solución al 15 %) antes del cisplatino, seguida de 255 ml de una solución al 15 % mezclada con solución salina isotónica en un volumen total de 1 l que se administra simultáneamente al cisplatino durante 2 h a 3 h. Es necesaria una vigilancia especial del equilibrio hidroelectrolítico, que comprende determinaciones frecuentes de las concentraciones de magnesio. En presencia de hipomagnesemia grave, puede administrarse una dosis de sulfato de magnesio de hasta 1 mEq/kg a 2 mEq/kg mediante infusión durante 4 h.

2. **Metotrexato en altas dosis.** La tasa de aclaramiento de creatinina calculada antes del tratamiento debe ser como mínimo de 70 ml/min.
   a. **Administración de metotrexato y alcalinización de la orina.** Antes de la administración de metotrexato en altas dosis, se administran 0,5 mEq/kg de bicarbonato sódico mediante infusión i.v. durante 15 min a 30 min para intentar producir una orina alcalina. Un día antes de la infusión de metotrexato, se inicia la administración de alopurinol (300 mg/día durante 3 días). El metotrexato se disuelve en un máximo de 1 000 ml de solución glucosada al 5 %, con una concentración final de aproximadamente 2 g/100 ml. La dosis total oscila entre 8 g/m^2 para los mayores de 40 años y 12 g/m^2 para los niños y los adultos jóvenes. La dosis debe incrementarse en las tandas posteriores si la concentración de metotrexato inmediatamente posterior a la infusión se encuentra por debajo de 10^{-3} M. Se añaden 50 mEq de bicarbonato sódico por litro de solución de metotrexato, que se administran mediante infusión durante 4 h. Cuando termina la infusión de metotrexato, se administran 10 ml/kg de una infusión intravenosa de solución glucosada al 5 % con 50 mEq/l de bicarbonato durante 2 h si el paciente no puede ingerir líquidos o si las concentraciones de metotrexato a las 24 h del tratamiento anterior con metotrexato en altas dosis fueron superiores a $1,5 \times 10^{-5}$ M. Entonces, la infusión intravenosa se interrumpe y se anima al paciente a ingerir líquidos suficientes para producir unos 1 600 ml/m^2 de orina alcalina durante las primeras 24 h y 1 900 (ml/m^2)/día durante los siguientes 3 días. Se administran 14 mEq a 28 mEq de bicarbonato sódico por vía oral cada 6 h para garantizar una orina alcalina. Finalmente, se determina el pH de la orina y, si es inferior a 7, se administra una dosis adicional de bicarbonato.
   b. **Profilaxis anticitotóxica.** Al cabo de 24 h del inicio de la infusión de metotrexato, se administran 15 mg a 25 mg de ácido folínico v.o. cada 6 h hasta un total de como mínimo 10 dosis o si la v.o. no se tolera, administrar por vía i.m.
   c. **Concentraciones séricas de metotrexato.** Es necesario controlar estas concentraciones y es preciso que disminuyan aproximadamente 1 logaritmo al día. Cuando la concentración de metotrexato disminuye por

debajo de 10^{-7} M, el ácido folínico puede suspenderse sin peligro. Es necesaria hidratación intravenosa siempre que la ingestión sea insuficiente para generar una diuresis suficiente, tal como se ha indicado antes, y en presencia de una concentración anómala de metotrexato sérico, vómitos persistentes o toxicidad precoz.

3. **Ifosfamida.** Los pacientes tienen que mantenerse bien hidratados con un pH alcalino para evitar la aparición de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) y reducir la nefrotoxicidad. Hay que añadir bicarbonato sódico o acetato sódico a los líquidos intravenosos en una concentración inicial de 100 mEq/l a 150 mEq/l y ajustar la administración de líquidos para producir una diuresis de como mínimo 2 l/día y mantener la concentración de bicarbonato sérico como mínimo en 25 mEq/l. Hay que ajustar otros electrólitos cuando sea necesario cada día. La albúmina sérica debe mantenerse dentro de los límites de la normalidad.

F. Complicaciones

Las complicaciones de la quimioterapia dependen de los fármacos empleados. En el caso de la doxorubicina, la principal complicación es la infección por neutrocitopenia. Otras posibles complicaciones comprenden estomatitis, náuseas y vómitos, y cardiotoxicidad diferida, tal como se expone en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (v. cap. 16, II.E). La ifosfamida provoca mielosupresión, náuseas, vómitos y alopecia, de modo parecido a la doxorubicina. La cistitis hemorrágica, que en el pasado era el efecto secundario limitante de la dosis, no suele aparecer porque en la actualidad se utiliza mesna por sistema. Los efectos secundarios más graves de la ifosfamida son la nefrotoxicidad y los efectos secundarios sobre el SNC. La nefrotoxicidad en forma de síndrome de Fanconi es un problema frecuente, cuya morbilidad puede reducirse con el uso sistemático de infusiones alcalinas y la corrección de las concentraciones electrolíticas con reposición intravenosa u oral. Sólo rara vez la nefrotoxicidad evoluciona a insuficiencia renal, que con frecuencia está causada por la deshidratación o la administración de fármacos mínimamente nefrotóxicos, como los antinflamatorios no esteroideos (AINE). Es preciso ordenar a los pacientes tratados con ifosfamida que eviten los AINE, incluso años después de la quimioterapia. La corrección del desequilibrio acidobásico y la hipoalbuminemia puede evitar esencialmente los efectos secundarios sobre el SNC (v. cap. 16, II.E). La dactinomicina provoca unos efectos secundarios parecidos a los de la doxorubicina, pero no cardiotoxicidad. El metotrexato causa sobre todo estomatitis, pero puede producir mielosupresión y anomalías renales, hepáticas y del SNC. El cisplatino y la dacarbazina provocan náuseas y vómitos graves. Además, la nefrotoxicidad por cisplatino es principalmente un defecto tubular, cuya manifestación más importante es la hipomagnesemia, pero también se producen hipocalcemia, hipopotasemia e hiponatremia. La nefrotoxicidad acumulada diferida también puede provocar disfunción glomerular. Puede aparecer ototoxicidad, pero es menos habitual. También aparece neurotoxicidad diferida. Al provocar nefrotoxicidad, tanto el cisplatino como el metotrexato pueden reagudizar sus otros efectos secundarios.

G. Recidiva y tratamiento de la enfermedad resistente

Los pacientes con osteosarcoma que no responden a una asociación de doxorubicina y cisplatino puede que respondan al metotrexato en altas dosis; los pacientes que no responden al metotrexato en altas dosis puede que respondan a la asociación de doxorubicina y cisplatino, y los pacientes que no responden a ninguno de estos tratamientos puede que respondan a la ifosfamida o, rara vez, a la pauta BCD. No obstante, el tratamiento de la enfermedad resistente suele producir resultados decepcionantes y en los pacientes con enfermedad irresecable está indicada la participación en estudios de nuevos fármacos. La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares sigue siendo el único tratamiento secundario viable para la mayoría de los pacientes. Por este motivo, está indicado un seguimiento minucioso para detectar las metástasis cuando todavía son resecables.

H. Quimioterapia en altas dosis

La quimioterapia habitual para el osteosarcoma se acompaña de mielosupresión grave pero pasajera. La disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyéticos para reducir las complicaciones infecciosas ofrece una medida añadida de seguridad, pero habitualmente no es necesaria. Nuestra política consiste en utilizar factores de crecimiento sólo con las pautas que provocan neutrocitopenia febril en como mínimo el 30 % de los pacientes o en los pacientes que han sufrido episodios de neutrocitopenia febril durante una tanda anterior de quimioterapia en lugar de reducir las dosis de los fármacos mielodepresores.

Los programas de trasplante de médula ósea o citoblastos periféricos de rescate no han demostrado mejorar el pronóstico.

IV. HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO ÓSEO

Este tumor, que se caracteriza por una lesión lítica pura en el hueso, tiene un pronóstico muy negativo cuando se trata sólo con cirugía, aunque el número de pacientes descritos es pequeño. Puede ser sumamente difícil distinguir este tumor del osteosarcoma fibroblástico y quizá sea mejor considerarlo un osteosarcoma fibroblástico con producción osteoide mínima (es decir, no detectable). Responde bien a la pauta CyADIC que se utiliza para los sarcomas de partes blandas, con la obtención de como mínimo una remisión parcial en más de la mitad de los pacientes. Además, el cisplatino en una dosis de 120 mg/m^2 cada 4 semanas ha producido remisiones, incluso en pacientes que no respondieron al tratamiento primario. Una estrategia especialmente atractiva para los pacientes con tumores primarios grandes irresecables es la administración intraarterial de cisplatino. La destrucción completa del tumor en un paciente y una buena remisión parcial en otro paciente son los resultados comunicados en tres pacientes tratados de este modo. Puede añadirse doxorubicina sistémica, como en los osteosarcomas (v. III.D.I). Se han observado respuestas tras la administración de pautas basadas en el metotrexato en altas dosis que se utilizan para el osteosarcoma (v. III.D.2). Después de la destrucción local del tumor, puede utilizarse la cirugía para extirpar la enfermedad residual. Debido al mal pronóstico, se recomienda quimioterapia posquirúrgica con la pauta CyADIC en infusión continua hasta alcanzar una dosis acumulada de doxorubicina de 800 mg/m^2.

V. CONDROSARCOMA

La quimioterapia para el condrosarcoma es totalmente insuficiente y no puede

recomendarse ninguna pauta salvo para los infrecuentes pacientes con condrosarcoma mesenquimatoso, un subtipo que puede responder a la pauta de quimioterapia CyADIC o al cisplatino, o un condrosarcoma desdiferenciado, que debe tratarse del mismo modo que el osteosarcoma. La mayoría de los pacientes presenta un condrosarcoma clásico y sólo son aptos para el tratamiento quirúrgico. La enfermedad metastásica debe tratarse con protocolos de fase II para intentar determinar algún tipo de quimioterapia eficaz que pueda recomendarse en el futuro.

Lecturas recomendadas

Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer.* 2001;37:2030–2039.

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Neoadjuvant chemotherapy for peripheral malignant neuroectodermal tumor of bone: recent experience at the Istituto Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000;18:885–892.

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000;18:4–11.

Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: long-term results for patients treated according to the Rizzoli IOR/OS-3b protocol. *J Chemother.* 2001;13:93–99.

Benjamin RS, Murray JA, Carrasco CH, et al. Preoperative chemotherapy for osteosarcoma: a treatment approach facilitating limb salvage with major prognostic implications. In: Jones SE, Salmon SE, eds. *Adjuvant therapy of cancer, vol IV*. New York: Grune & Stratton; 1984:601–610.

Bone sarcoma. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds.) *AJCC cancer staging manual* (6th ed.). New York, NY: Springer-Verlag; 2002:187–192.

Chawla SP, Benjamin RS, Abdul-Karim FW, et al. Adjuvant chemotherapy of primary malignant fibrous histiocytoma of bone: prolongation of disease free and overall survival. In: Jones SE, Salmon SE, eds. *Adjuvant therapy of cancer, vol IV*. New York: Grune & Stratton; 1984:621–629.

Gehan EA, Sutow WW, Uribe-Botero G, et al. Osteosarcoma: the M. D. Anderson experience, 1950–1974. In: Terry WD, Windhorst D, eds. *Immunotherapy of cancer: present status of trials in man*. New York: Raven Press; 1978.

Grier H, Krailo M, Link M, et al. Improved outcome in non-metastatic Ewing's sarcoma (EWS) and PNET of bone with the addition of ifosfamide (D) and etoposide (E) to vincristine (W), Adriamycin (Ad), cyclophosphamide (C), and actinomycin (A): a Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) report. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1994;13:A1443.

Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, et al. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma in children and young adults. *J Clin Oncol.* 1995;13:2796–2804.

Rosen G, Caparros B, Nirenberg A. The successful management of metastatic

osteogenic sarcoma: a model for the treatment of primary osteogenic sarcoma. In: van Oosterom AT, Muggia FM, Cleton FJ, eds. *Therapeutic progress in ovarian cancer, testicular cancer and the sarcomas*. Hingham; New Zealand: Leiden University Press; 1980:244–265.

I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la proliferación clonal y la diferenciación anómala de los hemocitoblastos neoplásicos. La acumulación de hemocitoblastos inmaduros (o hemoblastos) en la médula ósea y la sangre periférica, a la larga lleva a la inhibición de la hematopoyesis normal. Si la leucemia aguda no se trata, lleva a una muerte rápida.

Durante los últimos 40 años se han realizado importantes avances terapéuticos y en la actualidad muchos pacientes pueden recuperarse. La estrategia de tratamiento general para la mayoría de los pacientes con leucemia aguda comprende la erradicación del clon leucémico con quimioterapia sistémica intensiva, seguida de algún tipo de tratamiento de consolidación y, en ciertos casos, de mantenimiento. Pese a la aplicación de esta estrategia, la mayoría de los pacientes menores de 55 años y la gran mayoría de los ancianos mueren por la enfermedad.

Quedan muchas preguntas sin responder respecto a las estrategias terapéuticas óptimas para las personas con leucemia aguda. Por tanto, todas las personas con esta afección deben considerarse candidatas a la participación en ensayos clínicos y deben tratarse en centros en los que pueda proporcionarse una atención intensiva e integral apropiada.

A. Epidemiología

La incidencia de la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfocítica aguda (LLA) es de 2,7 y 1,5 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente, y es un poco más elevada en los hombres que en las mujeres. El 60 % de los pacientes con LLA son niños, con un pico de incidencia en los primeros 5 años de vida. El segundo pico de incidencia se produce después de los 60 años. La incidencia de la LMA aumenta exponencialmente después de los 40 años y la mediana de edad en el momento de la presentación es de 68 años. La mediana de edad de los pacientes diagnosticados de leucemia promielocítica aguda (LPA), un subtipo distinto de LMA, es de 40 años, y la incidencia de la enfermedad no aumenta con la edad avanzada. Mientras que en general la incidencia de las leucemias agudas es ligeramente mayor en las poblaciones de ascendencia europea, la incidencia de la LPA puede ser mayor entre los individuos de origen hispano.

B. Etiología y factores de riesgo de las leucemias agudas

Aunque la asociación de las leucemias agudas con distintos factores infecciosos, genéticos, ambientales y socioeconómicos se ha estudiado exhaustivamente, en la mayoría de los casos la etiología todavía no se ha determinado.

1. **Infección.** Existe una estrecha asociación entre el virus de Epstein-Barr, un virus de ADN que causa la mononucleosis infecciosa, y la leucemia/ linfoma de Burkitt.
2. Los **factores genéticos** han mostrado relación en la patogenia de la leucemia aguda, según los estudios epidemiológicos, que han puesto de manifiesto un aumento del 25 % del riesgo de LLA al cabo de 1 año en un gemelo monocigótico de un lactante infectado. Los gemelos dicigóticos también tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar leucemia. El riesgo de presentar leucemia aguda es considerablemente mayor en los pacientes con síndrome de Down y de Klinefelter, así como en aquellos con afecciones con fragilidad cromosómica excesiva, como la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectasia y el síndrome de Bloom.
3. La **exposición a la quimioterapia y a la radioterapia** eleva en gran medida el riesgo de padecer leucemia aguda. Se ha descrito la aparición de LMA con una anomalía en el cromosoma 5, 7 o ambos al cabo de 2 a 9 años del tratamiento con fármacos alquilantes. Los inhibidores de la topoisomerasa se han relacionado con la aparición de LMA y LLA con una anomalía en el cromosoma 11q23, generalmente de 1 a 3 años después de la exposición. Se ha comunicado una mayor incidencia de leucemias agudas tras la exposición a la radiación, como por ejemplo tras la explosión de la bomba atómica, el accidente de Chernóbil y la radiación terapéutica. El aumento de la incidencia de leucemia se ha relacionado con la exposición a la gasolina, el benceno, el tabaco, el gasóleo, los gases del tubo de escape de los automóviles y los campos electromagnéticos.

C. Manifestaciones clínicas y analíticas

Las características clínicas y analíticas de las leucemias agudas y sus signos y síntomas asociados se presentan en la tabla 18-1.

D. Diagnóstico, clasificación y factores pronósticos de las leucemias agudas

Las leucemias agudas se dividen en LMA y LLA, basándose en las características morfológicas, inmunohistoquímicas e inmunofenotípicas de la célula progenitora de origen. Aunque la extensión de sangre periférica puede ser muy indicativa del diagnóstico, es imprescindible realizar un estudio mediante aspiración y biopsia con aguja gruesa de la médula ósea para confirmar el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad. El análisis citogenético y los estudios moleculares pueden ayudar a establecer un diagnóstico exacto, valorar el pronóstico y orientar el tratamiento.

1. **Clasificación de la LMA.** Actualmente se utilizan dos clasificaciones patológicas para definir la LMA. La clasificación French-American-British (FAB), basada en la morfología, que se concibió en 1976, utiliza tinciones citoquímicas y, más recientemente, la inmunofenotipificación mediante citometría de flujo para diferenciar los mieloblastos de los linfoblastos (tablas 18-2 y 18-3). Esta clasificación establece ocho subcategorías de LMA según

el tipo de célula afectada y el grado de diferenciación (v. tabla 18-4). Una clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), creada en 1999 y actualizada en 2008, generó 17 subclasificaciones de LMA, basándose en la presencia de displasia, translocaciones cromosómicas y marcadores moleculares (v. tabla 18-4). Otros cambios consistieron en la reducción del umbral diagnóstico al 20 % de hemoblastos (respecto al umbral del 30 % de la clasificación original, de ahí que se eliminaran la categoría de síndrome mielodisplásico [SMD] de anemia resistente al tratamiento con exceso de hemoblastos en transformación) y el diagnóstico de LMA independientemente del porcentaje de hemoblastos de la médula ósea en médulas con indicios de hematopoyesis anómala y anomalías citogenéticas clonales como, por ejemplo, t(8;21), t(15;17) y t(16;16) o inv(16).

TABLA 18-1 Manifestaciones clínicas y analíticas de la leucemia aguda

Manifestaciones clínicas y analíticas	Signos y síntomas
Anemia	Palidez, cansancio, disnea de esfuerzo, ICC
Neutrocitopenia	Fiebre, infección
Trombocitopenia	Petequias, equimosis, hemorragias retinianas
Leucocitosis (10 % de los pacientes con cifra de leucocitos > 100 000)	Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía (más habitual en la LLA) Dolor óseo (40-50 % de los niños con LLA, 5-10 % de los adultos) Hipertrofia gingival (en especial cuando procede de un linaje monocítico) Leucemia cutánea Masa solitaria o «sarcoma granulocítico» (< 5 % de las LMA en el momento de la presentación), compuesto de células leucémicas mieloides, en cualquier órgano, incluidos los huesos, la mama, la piel, el intestino delgado, el mesenterio y las lesiones por obstrucción de los aparatos genitourinario y hepatobiliar)
Leucostasis	Disnea, hipoxia, alteraciones de estado mental
Masa mediastínica (80 % de los pacientes con LLA-T, infrecuente en la LMA)	Tos disnea, dolor torácico
Afectación del SNC (< 1 % en la LMA en el momento de la presentación, 3-5 % de las LLA del adulto)	Cefalea, diplopía, neuropatías craneales, especialmente de los NC *abducens* y vestibulococlear, papiledema, náuseas, vómitos
TP y TPT elevados, fibrinógeno bajo	Hemorragia endocraneal, CID (especialmente en la LPA)
Insuficiencia renal aguda (infrecuente), acidosis, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, concentraciones elevadas de LDH y ácido úrico	Síndrome de lisis tumoral

CID, coagulación intravascular diseminada; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; LDH, lactato deshidrogenasa; LLA, leucemia linfocítica aguda; LLA-T, LLA de linfocitos T; LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda; NC, nervio craneal; SNC, sistema nervioso central; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

TABLA 18-2 Tinciones histoquímicas habituales que caracterizan a las células no linfocíticas

Negro Sudán B (mieloblastos, promielocitos)
Peroxidasa (mieloblastos, promielocitos)
Esterasas inespecíficas que se inhiben con fluoruro sódico (monoblastos)
Ácido peryódico de Schiff (proeritoblastos en la eritoleucemia)

TABLA 18-3 Antígenos identificados habitualmente mediante técnicas de citometría de flujo

Linaje celular	Antígenos
Linfocítico B	CD19, CD20, CD22 citoplasmático, CD23, CD79a
Linfocítico T	CD1, CD2, CD3 citoplasmático, CD4, CD5, CD7, CD8
Mielomonocítico	Mieloperoxidasa, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD117 (c-Kit)
Eritrocítico	Glicoforina A
Megacariocítico	Factor de Von Willebrand, GPIIb (CD41), GPIIIa (CD61)
Linfocitos citolíticos naturales	CD16, CD56
Inespecíficos para el linaje	TdT, HLD-DR

TABLA 18-4 Clasificación de la LMA de la OMS (simplificada)

LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes

- LMA con t(8;21) (q22;22); RUNX1-RUNX1T1
- LMA con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH11
- LPA (FAB M 3); t(15-17)(q22;q12) (*PML/RAR-α*) y variantes
- LMA con 6(9;11)(p23q23); MLLT3-MLL
- LMA con t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN-EVI1
- LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); PBM15-MKL1
- *Entidad provisional*: LMA con mutación NPM1
- *Entidad provisional*: LMA con mutación CEBPA1

LMA con alteraciones relacionadas con la mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento

LMA no especificada (correlación con el subtipo FAB)

- LMA mínimamente diferenciada (FAB M0)
- LMA sin maduración (FAB M1)
- LMA con maduración (FAB M2)
- Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)
- Leucemia monocítica aguda (FAB M5)
- Leucemia eritroide aguda (FAB M6)
- Leucemia megacariocítica aguda (FAB M7)
- Leucemia basófila aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Leucemias agudas de linaje dudoso

- LIA
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11,2); BCR-ABL1
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); reordenamiento del gen *MLL*
- Leucemia aguda de fenotipo mixto, B/mieloide, no especificada
- Leucemia aguda de fenotipo mixto, T/mieloide, no especificada
- *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfocítico de linfocitos citolíticos naturales*

LIA, leucemia indiferenciada aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LPA, leucemia promielocítica aguda.

2. **Factores pronósticos de la LMA.** Los factores pronósticos de la LMA podrían considerarse características relacionadas con el paciente (edad, estado general [EG]) y características relacionadas con el clon leucémico. La edad avanzada es un factor pronóstico adverso. Incluso después de tener en cuenta factores de riesgo como la citogenética, la genética molecular, la presencia de un trastorno hematológico precedente y el EG, los pacientes ancianos tienen un resultado peor que los jóvenes: presentan unas tasas de respuesta completa (RC) del 40 % al 60 %, y sólo del 5 % al 16 % sigue con vida a los 5 años.

   No obstante, la edad cronológica no debe ser el único determinante a la

hora de decidir si los pacientes deben recibir o no quimioterapia potencialmente curativa, porque la edad no es el factor pronóstico más importante para la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) o la resistencia al tratamiento (v. apartado IV.G.1).

Los factores pronósticos de la LMA comprenden la cifra de leucocitos en el momento de la presentación, la presencia de un trastorno hematológico precedente y la exposición previa a tratamiento antineoplásico, además de las alteraciones citogenéticas y moleculares. De hecho, las alteraciones citogenéticas y moleculares en las células leucémicas en el momento del diagnóstico son el factor pronóstico más importante a la hora de pronosticar la tasa de remisión, recidiva y supervivencia global (SG). Los adultos jóvenes habitualmente se dividen entre tres grupos de riesgo: favorable (bajo), intermedio o adverso (alto) (tabla 18-5).

A partir del reciente análisis de 1 213 pacientes con LMA tratados en estudios del Cancer and Leukemia Group B (CALGB), la supervivencia a los 5 años para los pacientes con citogenética de riesgo favorable, intermedio y adverso fue del 55 %, del 24 % y del 5 %, respectivamente.

El cariotipo complejo, que se define por la presencia de tres o más (en algunos estudios 5 o más) anomalías cromosómicas, aparece en el 10 % al 12 % de los pacientes y está asociado a un pronóstico muy malo. El cariotipo monosómico, una categoría citogenética que se ha propuesto hace poco, tiene una tasa de supervivencia especialmente baja (SG a los 5 años del 4 %). Se define por la presencia de una monosomía única (sin incluir la pérdida aislada de X e Y) en asociación como mínimo con una monosomía adicional o una anomalía cromosómica estructural (sin incluir la LMA de tipo factor de unión al centro [CBF, *core binding factor*]).

Los pacientes con LMA citogenéticamente normal (CN) que presentan una duplicación interna en tándem (ITD) del gen *FLT-3* tienen un resultado peor que los pacientes que no presentan FLT-3-ITD. En la serie reciente, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con cariotipo normal y presencia de mutaciones FLT3 fue del 20 % en comparación con el 42 % para los pacientes con cariotipo normal sin mutación FLT3. En un ensayo clínico, es poco probable que la información sobre el estado del gen *FLT3* altere el tratamiento inicial; no obstante, esto puede cambiar a medida que los inhibidores de FLT3 entren a formar parte del arsenal de fármacos activos contra la LMA.

TABLA 18-5 Grupos pronósticos de LMA basados en los datos citogenéticos y moleculares en el momento de la presentación*

Favorable
- t(15;17), con cualquier otra anomalía
- inv(16) o t(16;16)† o del(16q), con cualquier otra anomalía o c-Kit
- t(8;21)†, sin del(9q) o cariotipo complejo o c-Kit
- Mutación NPM1 sin FLT3-ITD (cariotipo normal)
- Doble mutación CEBPA (cariotipo normal)

Intermedio
- +8‡, +6, del(12p)
- Mutación NPM1 y FLT3-ITD (cariotipo normal)
- NPM1 y FLT3-ITD naturales (cariotipo normal)
- NPM1 natural sin FLT3-ITD (cariotipo normal)
- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL

Desfavorable
- –5 o del(5q)
- –7 o del(7q)
- inv(3q)(q21q26.2) o t(3;3)
- t(6;9)(p23;q34)
- t(v;11)(v,q23); reordenamiento del gen *MLL*
- Cariotipo complejo (tres o más anomalías)
- inv(16) con c-Kit o t(8;21) con c-Kit

Desconocido
- Todas las demás alteraciones cromosómicas clonales con menos de tres anomalías

CEBPA, proteína α de unión al intensificador CCAAT.
* Determinados mediante técnicas citogenéticas tradicionales, hibridación *in situ* por fluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa.
†Los cariotipos en estos dos grupos forman parte de la leucemia aguda «de tipo factor de unión al centro».
‡Algunos indicios sugieren que la trisomía 8 confiere un pronóstico desfavorable.

En varios estudios, pero no en todos, la presencia de una mutación en el gen de la nucleofosmina (NPM) (y la ausencia de una mutación FLT3 ITD) en los pacientes con LMA-CN confiere un mejor pronóstico con unas tasas más altas de RC, supervivencia sin recidiva (SSR) y super-vivencia sin acontecimientos (SSA). El genotipo NPM1+/FLT3- presenta unas tasas de RC y SG parecidas a las de las leucemias con CBF.

Una doble mutación (bialélica) en el gen de la proteína α de unión al intensificador CCAAT (CEBPA) en los pacientes con LMA-CN pronostica un resultado favorable. Todavía está por demostrar si la presencia de FLT3 invalida el efecto positivo de la mutación CEBPA. Entre las LMA-CBF citogenéticamente favorables, la presencia de una mutación c-Kit ejerce una influencia negativa en el resultado en los estudios retrospectivos. La duplicación interna en tándem del gen *MLL* también se ha asociado a un mal pronóstico en los pacientes con cariotipo normal.

TABLA 18-6 Clasificación de la LLA de la OMS (2008)

Leucemia/linfoma linfocítico de linfocitos B precursores no especificada
Leucemia/linfoma linfocítico de linfocitos B precursores con anomalías genéticas recurrentes
t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
t(v;11q23); reordenamiento del gen *MLL*
t(12;21)(p13;q22);TEL/AML 1 (ETV6-RUNX1)
LLA-B con hiperdiploidía
LLA-B con hipodiploidía
t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1 (TCF-PBX1)
Leucemia linfocítica aguda de linfocitos T precursores

3. **Clasificación de la LLA.** El diagnóstico y la clasificación de la LLA se basan en la morfología celular y en la inmunohistoquímica, además de las características inmunofenotípicas y citogenéticas. Se utiliza el criterio de la presencia de más de un 25 % de linfoblastos en la médula ósea para diferenciar la LLA del linfoma linfocítico, en que la mayor parte del tumor aparece en las estructuras ganglionares. Aproximadamente del 70 % al 75 % de los casos de LLA del adulto tiene su origen en los linfocitos B precursores, y del 20 % al 25 % tiene su origen en los linfocitos T (tablas 18-6 y 18-7).

TABLA 18-7 Inmunofenotipos de la LLA

Tipo y subtipo	Marcadores característicos	Frecuencia en la LLA del adulto
Linfocitos B precursores	**CD19$^+$, CD22$^+$, CD79a$^+$, cIg$^{+/-}$, PAX5, sIgμ$^-$, HLA-DR$^+$ CD20, CD34: expresión variable CD45: puede estar ausente**	**~70-75 %**
Linfocito B precursor temprano (pre-pre-B o pro-B)	CD19$^+$, cCD79a$^+$, CD22$^+$, TdT$^+$, CD10$^-$	11 %
Linfocito B precursor habitual (pre-B temprano)	CD10$^+$	52 %
Linfocito pre-B	CD10$^{+/-}$, c-μ$^+$	9 %
Linfocitos C maduros	**CD19$^+$, CD22$^+$, CD79a$^+$, cIg$^+$, sIgμ$^+$, sIgλκ$^+$, sIgλ$^+$**	**~5 %**
Linaje T	**Más habituales: CD7$^+$, cCD3$^+$ (específico para el linaje)**	**~20-25 %**
Linfocitos T precursores	TdT$^{+/-}$, HLA-DR$^{+/-}$, CD2$^-$, CD1$^-$, CD4$^-$, CD8$^-$	6 %
Linfocitos T	TdT$^{+/-}$, HLA-DR$^-$, CD2$^+$, CD1$^{+/-}$, CD4$^{+/-}$, CD8$^{+/-}$	18 %

cCD3, CD3 citoplasmático; c-μ$^+$, cadenas citoplasmáticas; cIg, inmunoglobulina citoplasmática; PAX5, secuencia emparejada 5; sIg, inmunoglobulina superficial; TdT, desoxinucleotidil-transferasa terminal.

4. **Factores pronósticos de la LLA.** Aunque las pautas de quimioterapia intensiva modernas han suprimido múltiples factores pronósticos identificados en el pasado, varias características biológicas y clínicas de la LLA todavía pronostican la respuesta al tratamiento, la duración de la remisión y la supervivencia sin enfermedad (SSE), y ayudan a deter-minar la intensidad del tratamiento de inducción y tras la remisión. De modo parecido a los pacientes con LMA, el resultado del tratamiento para los pacientes con LLA empeora con la edad. En el análisis multifactorial, una edad superior a 60 años está asociada a un pronóstico especialmente malo, con remisiones más cortas y una peor supervivencia. Una cifra de leucocitos inicial superior a 30 000/μl es un factor pronóstico adverso de remisiones más cortas que está más relacionado con la LLA de linfocitos B precursores. (Un umbral de cifra de leucocitos superior a 100 000/μl puede ser importante para la LLA de linfocitos T). En varios ensayos clínicos, aunque no en todos, se ha demostrado que el tiempo necesario para conseguir una RC (más de 4 semanas) después de la quimioterapia antineoplásica de inducción es un factor pronóstico adverso. Un informe del grupo de LLA del GIMEMA demostró que la respuesta (definida como una cifra de hemoblastos periféricos de 0 a 1 000/μl l el día 10) a 7 días de tratamiento inicial con prednisona antes de la inducción tenía valor pronóstico a la hora de predecir

el resultado de la enfermedad en los adultos con LLA. Un estudio publicado recientemente demostró que la presencia de enfermedad residual mínima (ERM), definida como una reducción superior a 10^{-4} de la carga de células leucémicas detectada en el momento del diagnóstico en las semanas 16 a 22 (detectada mediante sondas de reacción en cadena de la polimerasa [PCR] con transcripción inversa [RT] específicas para la leucemia) era un factor pronóstico muy contundente de recidiva.

De modo parecido a la LMA, las anomalías citogenéticas son uno de los factores más importantes a la hora de pronosticar el resultado en la LLA. Cerca de la mitad de los pacientes con LLA tiene anomalías citogenéticas, que suelen adoptar la forma de una translocación antes que de una deleción como se observa más comúnmente en la LMA. El ensayo clínico internacional histórico de la LLA (UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] E2993) llevado a cabo por el Medical Research Council (MRC; ahora National Cancer Research Institute) en Reino Unido y el ECOG en Estados Unidos identificó en un número muy amplio de pacientes la incidencia y las asociaciones clínicas de más de veinte anomalías citogenéticas específicas. Las anomalías t(4;11), t(8;14), el cariotipo complejo (cinco o más anomalías) y las anomalías de tipo hipodiploidía/casi triploidía se asociaron a una peor SSA y SG en comparación con los pacientes que tenían otras anomalías. Otras anomalías citogenéticas adversas son t(9;22), t(1:19), 9p21 y 11q23. En cambio, la hiperdiploidía alta o una del(9p) se asociaron a un mejor pronóstico.

E. Leucemias agudas de linaje dudoso

Con la evolución de los estudios de inmunofenotipificación, el uso de la microscopia electrónica y los estudios de reordenamiento genético para caracterizar la leucemia aguda, se muestran unos grados crecientes de infidelidad de los marcadores mielocíticos y linfocíticos. La OMS define los casos en que resulta difícil diferenciar entre la LMA y la LLA como «leucemia aguda de linaje dudoso» y esta categoría comprende los casos que no presentan indicios de diferenciación de linaje (p. ej., leucemia aguda indiferenciada [LAI] o los que presentan hemoblastos que expresan marcadores de más de un linaje (leucemia aguda de fenotipo mixto [LAFM]); v. tabla 18-4). Con frecuencia, la LAI expresa el antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, CD34 y/o CD38, pero por definición carece de marcadores específicos de linaje. La LAFM puede contener una población hemoblástica clara de diferentes linajes, una población hemoblástica con marcadores de diferentes linajes en la misma célula o una combinación de ambos.

II. APOYO INICIAL

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de leucemia aguda, las siguientes 24 h a 48 h se dedican a preparar al paciente para el inicio de la quimioterapia antineoplásica. En casi todas las personas que van a recibir quimioterapia antineoplásica de inducción hay que abordar las siguientes cuestiones.

A. Hiperleucocitosis, leucostasis y leucocitaféresis

La hiperleucocitosis, que se define como una cifra absoluta de hemoblastos superior a 100 000/μl, predispone a padecer problemas reológicos y se asocia a una

mayor mortalidad por inducción en la LMA. La leucostasis, que se manifiesta como disfunción cerebral y cardiopulmonar debidas a obstrucción vascular, necrosis de la pared vascular con hemorragia o ambas, se da casi exclusivamente en la LMA y es una urgencia oncológica. Dado el mayor riesgo de muerte prematura en presencia de hiperleucocitosis, en cuanto se ha realizado el diagnóstico hay que tomar medidas para reducir rápido las cifras de hemoblastos. En el paciente hemodinámicamente estable, la leucocitaféresis es el método más rápido para reducir la cifra de hemoblastos; no obstante, no ha demostrado tener repercusiones en el resultado a largo plazo. En presencia de cifras muy altas de hemoblastos (más de 200 000/µl), puede que el objetivo inicial tenga que ser una reducción del 50 %, porque los modelos matemáticos indican que la leucocitaféresis prolongada después del «intercambio de 3 l» no produce una reducción significativa adicional de la cifra de hemoblastos. La leucocitaféresis puede repetirse a diario. La quimioterapia sistémica debe iniciarse inmediatamente después de la leucocitaféresis de urgencia o si no puede llevarse a cabo la leucocitaféresis. Con frecuencia, se utiliza hidroxicarbamida (3 [g/m^2]/día a 5 [g/m^2]/día) fraccionada en tres dosis al día hasta que la cifra de leucocitos disminuye por debajo de 100 000/µl a 200 000/µl. Los pacientes con hiperleucocitosis toleran bien una dosis de alopurinol de 600 mg dos veces al día durante los primeros 2 días, seguida de 300 mg dos veces al día durante 2 a 3 días. La radioterapia craneal de urgencia para la hiperleucocitosis y las parálisis de los nervios craneales (u otro déficit neurológico grave) es otra modalidad de tratamiento que puede utilizarse.

Las transfusiones sanguíneas en el paciente anémico con hiperleucocitosis deben realizarse con sumo cuidado, ya que la transfusión intensiva de un concentrado de eritrocitos en este tipo de pacientes puede provocar síntomas de hiperviscosidad. A menos que el paciente presente síntomas por anemia, un objetivo razonable es un hematócrito del 20 % al 25 %.

B. Hidratación y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico

Hay que corregir la deshidratación y mantener una diuresis suficiente para evitar la insuficiencia renal por sedimentación de los productos de la degradación celular como consecuencia del síndrome de lisis tumoral. En ausencia de cardiopatía, se administra solución salina isotónica con o sin solución glucosada al 5 % (D5W) mediante infusión para mantener la diuresis por encima de 100 ml/h. Puede ser necesario el uso simultáneo de diuréticos de asa en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En los pacientes con leucemia aguda, pueden darse varias anomalías hidroelectrolíticas, como la hipocalcemia, la hiperfosfatemia y la hiperpotasemia. La hipocalcemia puede provocar complicaciones cardíacas (arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco) y neurológicas (alucinaciones, crisis epilépticas, coma) mortales. En un paciente asintomático con indicios analíticos de hipocalcemia e hiperfosfatemia no se recomienda la reposición de calcio, ya que puede provocar calcificaciones metastásicas. No obstante, en un paciente con hipocalcemia sintomática, puede administrarse gluconato cálcico con cuidado para corregir los síntomas clínicos. La hiperpotasemia, definida como una concentración de potasio

superior a 6 mmol/l, que está causada por una degradación celular masiva, puede provocar anomalías neuromusculares significativas (debilidad muscular, calambres musculares y parestesias) y anomalías cardíacas potencialmente mortales (asistolia, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular). Hay que tratar a los pacientes con resinas orales de intercambio de potasio por sodio, como poliestireno sódico (15-30 g cada 6 h), y/o la asociación de glucosa e insulina.

Hay que comprobar los electrólitos séricos, el ácido úrico, el fósforo, el calcio y la creatinina varias veces al día, según la gravedad de la situación clínica y el grado de anomalías metabólicas. En los pacientes con insuficiencia renal oligúrica o alteraciones hidroelectrolíticas resistentes al tratamiento, quizá sea necesaria hemodiálisis precoz. Hay que obtener un electrocardiograma y monitorizar el ritmo cardíaco mientras se corrigen estas anomalías.

C. Prevención de la nefropatía por ácido úrico

La hiperuricemia es habitual en el momento de la presentación y también puede aparecer con la lisis tumoral causada por la quimioterapia. El alopurinol es el pilar de la prevención de la nefropatía por ácido úrico. En el adulto, la dosis inicial habitual es de 300 mg (150 mg/m^2) dos veces al día durante 2 a 3 días, que luego se reduce a 300 mg una vez al día. El alopurinol debe interrumpirse al cabo de 10 a 14 días para disminuir el riesgo de exantema y disfunción hepática. Si hay que iniciar quimioterapia urgentemente, el alopurinol en una dosis de 600 mg dos veces al día se tolera bien durante 1 a 2 días. Con la aparición del alopurinol, el papel de la alcalinización de la orina no está tan claro. Aunque dicha alcalinización aumenta la solubilidad del ácido úrico, reduce la solubilidad de los fosfatos en la orina y puede estimular la sedimentación de fosfatos en los pacientes propensos al síndrome de lisis tumoral (p. ej., LLA de linfocitos B y leucemia linfocítica de linfocitos T). Un método de alcalinización de la orina que se emplea con frecuencia consiste en hidratar al paciente con D5W a la que se han añadido dos jeringas de bicarbonato sódico (44 mEq de $NaHCO_3$ por jeringa) por litro.

La rasburicasa, una forma recombinante de urato oxidasa, es una alternativa segura y eficaz al alopurinol. Aunque la dosis recomendada es de 0,15 (mg/kg)/día a 0,2 (mg/kg)/día durante 5 días, los autores consiguen un control excelente de la hiperuricemia con una dosis más baja, de 3 mg/ día. La administración de 3 mg de rasburicasa a 18 pacientes con hiperuricemia por leucemia/linfoma se tradujo en la normalización del ácido úrico en 11 pacientes con sólo una dosis única de rasburicasa, en 6 pacientes con dos dosis y en un paciente con tres dosis.

D. Corrección de la coagulopatía

Los defectos hemostáticos causados por la trombocitopenia pueden verse potenciados por la presencia de una coagulopatía de consumo (coagulación intravascular diseminada [CID]). Las complicaciones hemorrágicas mortales son especialmente frecuentes en los pacientes con LPA debido a la presencia de CID y fibrinólisis primaria (v. tratamiento de la LPA, apartado VII). Las lisozimas liberadas de los monoblastos en los subtipos M4 y M5 de LMA pueden desencadenar una cascada de coagulación que lleva a coagulopatía de consumo. En la LLA, el tratamiento con L-asparraginasa puede llevar a CID. Además, la septicemia puede contribuir a la aparición de coagulopatía en los pacientes con

diagnóstico reciente de leucemia aguda. La comprobación frecuente de las variables de coagulación y la reposición suficiente con crioprecipitado o plasma fresco congelado en los pacientes apropiados son cruciales.

E. Apoyo con hemoderivados (v. cap. 28)

La mayoría de los pacientes con leucemia aguda presenta indicios de insuficiencia de la médula ósea. Hay que corregir la anemia sintomática, la hemoglobina inferior a 8 g/dl y la trombocitopenia inferior a 10 000/µl, además de los signos de hemorragia. El umbral por debajo del cual es necesaria la transfusión de plaquetas puede ser más alto (p. ej., 200 000/µl) si el paciente presenta alguna afección que aumenta el riesgo de hemorragia como mucositis grave, fiebre, anemia y coagulopatía. Los hemoderivados deben someterse a leucocitorreducción para disminuir el riesgo de reacción febril no hemolítica a la transfusión; aloinmunización contra los antígenos HLA, que puede llevar a la posterior ausencia de respuesta a la transfusión de plaquetas, y transmisión del citomegalovirus (CMV). Además, los hemoderivados deben irradiarse con rayos γ para disminuir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Los pacientes que son posibles candidatos a trasplante de hemocitoblastos (TH) deben someterse a la prueba de detección del CMV y recibir sangre negativa para el CMV hasta que se haya determinado si han estado expuestos o no al CMV.

F. Tipificación HLA

Los pacientes candidatos a un TH deben ser sometidos a la tipificación HLA antes de iniciar el tratamiento, porque la mielosupresión grave provocada por la quimioterapia no dejará un número suficiente de linfocitos para realizar la tipificación HLA. No obstante, a veces un número insuficiente de linfocitos circulantes y la presencia de hemoblastos imposibilitan la realización de la tipificación HLA antes del tratamiento inicial. Puede que sea necesario administrar transfusiones de plaquetas HLA compatibles a los pacientes con aloinmunización y que dejan de responder a las transfusiones de plaquetas procedentes de distintos donantes o de un único donante.

G. Fiebre o infección (v. cap. 27)

Con frecuencia, los pacientes tienen fiebre o una infección en el momento del diagnóstico inicial. La regla fundamental es que hay que suponer que todos los pacientes con leucemia aguda y fiebre padecen una infección hasta que se demuestre lo contrario. Dados los efectos mielosupresores e inmunodepresores adicionales de la quimioterapia, las infecciones graves deben tratarse de forma intensiva antes de iniciar la quimioterapia. No obstante, con frecuencia el tratamiento con antibióticos debe administrarse simultáneamente a la quimioterapia antineoplásica de inducción. Los pacientes con leucemia aguda deben ser sometersidos a una exploración física minuciosa a diario. Hay que prestar mucha atención a las posibles zonas de infección, entre ellas el fondo de ojo, los senos, la cavidad oral, las zonas intertriginosas, el perineo (se intenta evitar el tacto rectal interno durante la neutrocitopenia) y las zonas de catéteres. Con frecuencia, es útil una interconsulta odontológica en el momento del diagnóstico.

H. Acceso vascular

Puesto que es necesario disponer de varios puntos de acceso venoso durante como mínimo un mes, hay que colocar un catéter implantable de doble luz (p. ej., catéter de Hickman o catéter central de inserción periférica) lo antes posible (excepto en los pacientes con posible LPA). No se recomienda utilizar un puerto implantable en los pacientes con leucemia, porque hay un mayor riesgo de infección y hematoma en el punto de acceso. Debido a la coagulopatía en los pacientes con LPA, se evita por completo la colocación de un catéter permanente largo, si es posible, y desde luego hasta que se haya corregido por completo la coagulopatía y el paciente esté en RC. Los pacientes con LPA tienen riesgo de hemorragia mortal incluso cuando la mayoría o todos los estudios de coagulación habituales son normales.

I. Inhibición de la menstruación

Hay que realizar un análisis de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en el suero (prueba del embarazo) a todas las mujeres premenopáusicas antes de iniciar la quimioterapia. Puede ser conveniente inhibir la mens-truación durante la quimioterapia para evitar la menorragia grave por trombocitopenia. Puede iniciarse la administración de medroxiprogesterona (10 mg dos veces al día) de 5 a 7 días antes de la fecha prevista de inicio de la siguiente menstruación. La dosis puede aumentarse a 10 mg tres veces al día o más si aparece metrorragia intermenstrual. El acetato de medroxiprogesterona intramuscular está contraindicado en las pacientes con trombocitopenia y neutrocitopenia.

J. Anticoncepción y fertilidad

Dados los posibles efectos teratógenos de la quimioterapia antineoplásica, hay que hablar de las medidas anticonceptivas apropiadas con las mujeres en edad fértil que reciben quimioterapia. Aunque no existen datos claros que relacionen la quimioterapia en la pareja masculina con los efectos teratógenos sobre el feto, es prudente proponer que se tomen medidas anticonceptivas apropiadas también en esta situación.

Hay que tener en cuenta los efectos tardíos de la quimioterapia, como la esterilidad, en los jóvenes. A los hombres en edad de procreación hay que ofrecerles la posibilidad de crioconservar su semen antes de iniciar la quimioterapia.

La actividad gonadal en las mujeres parece resultar menos afectada por la quimioterapia antineoplásica. Actualmente existe la posibilidad de crioconservar óvulos fecundados, mientras que la crioconservación de óvulos no fecundados puede realizarse en el marco de la investigación.

K. Apoyo psicosocial

Los pacientes con leucemia aguda suelen ser personas previamente sanas que de repente tienen que aceptar la posibilidad de una muerte inminente. El apoyo psicológico y espiritual intensivo del equipo asistencial, la familia y los consejeros religiosos es de vital importancia para procurar la sensación de bienestar del paciente.

III. PRINCIPIOS Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA

A. Objetivo terapéutico

Los objetivos de la quimioterapia consisten en erradicar el clon leucémico y normalizar la hematopoyesis en la médula ósea. La supervivencia a largo plazo sólo se observa en los pacientes que consiguen una RC. Aunque el tratamiento de la leucemia es tóxico y la infección es la principal causa de muerte durante el tratamiento, la mediana de supervivencia de la leucemia aguda no tratada (o que no responde al tratamiento) es de 2 a 3 meses, y la mayoría de los pacientes muere de insuficiencia de la médula ósea y sus complicaciones. Las dosis de quimioterapia nunca se reducen a causa de la citopenia, porque las dosis reducidas también provocan los efectos secundarios negativos (mielosupresión adicional) sin tener una capacidad tan alta para erradicar el clon leucémico y, a la larga, mejorar la actividad de la médula ósea.

B. Tipos de quimioterapia y criterios de respuesta

1. La **quimioterapia antineoplásica de inducción** es la quimioterapia intensiva inicial que se administra para tratar de erradicar el clon leucémico y provocar una RC. El término *respuesta completa* describe a los pacientes que logran normalizar su número de células en sangre periférica con la recuperación de la celularidad de la médula ósea, incluida la presencia de menos de un 5 % de hemoblastos, en ausencia de enfermedad extramedular. El objetivo de la quimioterapia de inducción consiste en reducir la población de células leucémicas en varias unidades logarítmicas desde la carga tumoral corporal total clínicamente evidente de 10^{12} células leucémicas (alrededor de 1 kg), que suele observarse en el momento del diagnóstico, hasta una cifra inferior al nivel detectable mediante citología de 10^{9} células. Es importante destacar que puesto que la obtención de una RC inicial representa sólo una reducción de 3 a 6 unidades logarítmicas de las células leucémicas, persiste una carga considerable de células leucémicas y normalmente los pacientes recaen al cabo de unos meses si no se administra más tratamiento. El tratamiento de inducción suele iniciarse en cuanto se ha terminado el estudio diagnóstico, ya que existen datos retrospectivos que sugieren que el resultado del tratamiento podría verse negativamente afectado cuando el tratamiento se retrasa más de 5 días desde el diagnóstico.
2. La **quimioterapia tras la remisión** se administra después de obtener una RC para tratar de erradicar el clon leucémico residual, pero a menudo es indetectable. En una población de pacientes jóvenes, teniendo en cuenta la tasa relativamente elevada de RC tras la inducción, es probable que en el futuro se realicen avances mediante la mejora del tratamiento tras la remisión. Los pacientes mayores de 60 años suelen alcanzar unas tasas insuficientes de RC del 40 % al 60 % y una baja SG a los 5 años de aproximadamente el 10 %, y deben incluirse en estudios de investigación dirigidos a mejorar el tratamiento de inducción y consolidación.
   - El *tratamiento de consolidación* implica tandas repetidas de los mismos fármacos en dosis similares o superiores a las que se utilizan para provocar la remisión, que se administran poco después de conseguir la remisión (de 2 a 3 semanas después de la normalización del hemograma). Con frecuencia, la consolidación exige otra hospitalización.

- El *tratamiento de mantenimiento* concierne principalmente a la LLA y comprende bajas dosis de fármacos destinados a ser administrados en régimen ambulatorio durante un máximo de 2 años. En la LMA, esta estrategia se aplica sólo a la LPA.

3. La **definición de respuesta** se basa en el número de células en sangre periférica y en el estado de la médula ósea recuperada. Si la médula ósea es hipoplásica, hay que repetir la biopsia de la médula ósea para comprobar que se producido una remisión con la recuperación.

- La *RC* es la «normalización» del hemograma completo con una cifra absoluta de neutrófilos (ANC) superior a 1 500/µl y una cifra de trombocitos superior a 100 000/µl, junto con una médula ósea normal (es decir, celularidad normal, menos de un 5 % de hemoblastos o promielocitos y promonocitos, ausencia de células leucémicas evidentes y ausencia de enfermedad extramedular). La presencia de enfermedad residual mínima (ERM) según la citometría de flujo o el análisis mediante PCR es un factor pronóstico de recidiva. Las tasas de recidiva van del 0 % en los pacientes con una reducción por debajo de 10^{-4} células leucémicas detectadas al finalizar la inducción (en comparación con la carga de células leucémicas en el momento del diagnóstico) al 14 % en los pacientes con 10^{-3} a 10^{-4} y al 89 % en los pacientes con enfermedad residual del 1 %.
- La *respuesta parcial* es la persistencia de leucemia residual morfológicamente identificable (5 % a 15 % de células leucémicas en la médula ósea).

IV. TRATAMIENTO DE LA LMA DEL ADULTO (EXCEPTO LA LPA)

El día que se inicia la quimioterapia antineoplásica de inducción se denomina arbitrariamente *día 1*. La aspiración y la biopsia de la médula ósea suelen repetirse el día 14. Si la médula ósea muestra hipoplasia grave, con menos de un 5 % de hemoblastos residuales o aplasia, no se administra más quimioterapia y el paciente recibe apoyo hasta que la médula ósea se recupere (por lo general, de 1 a 3 semanas más). Al cabo de 2 semanas, se repite el mielograma (aproximadamente entre los días 26 a 28). Una vez que se ha demostrado la RC, hay que determinar el posible beneficio del tratamiento de consolidación adicional individualmente.

A. Quimioterapia antineoplásica de inducción

Los factores que influyen en la elección de los antineoplásicos iniciales comprenden la edad del paciente, la actividad cardíaca y el EG. Tradicionalmente, se ha considerado que 60 años es el límite de edad para recomendar la quimioterapia de inducción debido a la mayor prevalencia de citogenética desfavorable, mielodisplasia precedente y expresión de proteínas multirresistentes, además de la mayor frecuencia y gravedad de enfermedades concurrentes que afectan a la capacidad para tolerar la quimioterapia intensiva. Las dosis iniciales de los fármacos, que se resumen a continuación, se deciden según la presencia de una actividad hepática y renal normal y no requieren modificación en caso de un número de células en sangre periférica, tanto reducido como elevado.

1. «3 + 7». Durante los últimos 35 años, una serie de ensayos clínicos han

identificado una pauta de inducción de 3 días de antraciclinas (daunorubicina, 60-90 (mg/m^2)/día; idarubicina, 10-12 (mg/m^2)/día, o mitoxantrona y antracenodiona, 12 (mg/m^2)/día) y 7 días de citarabina (100-200 mg/m^2), que se considera el tratamiento de referencia (tabla 18-8). Con este tipo de pautas, la tasa de RC prevista en los pacientes jóvenes (< 55-60 años) es del 60 % al 80 %. No se ha demostrado de manera convincente que otra intervención sea mejor. Varios ensayos clínicos aleatorizados han comparado la daunorubicina en una dosis de 45 mg/m^2 a 60 mg/m^2 con la idarubicina, la mitoxantrona, la aclarubicina y la amsacrina; respecto a la SG, ninguno de estos fármacos pareció mejor que la daunorubicina en dosis equivalentes. En los pacientes jóvenes se demostró que la idarubicina, que alcanza una concentración intracelular más alta, daba lugar a unas mayores tasas de remisión, a una respuesta más prolongada y a una mejora de la SG. No obstante, en los ancianos, un ensayo clínico aleatorizado no puso de manifiesto una ventaja de una antraciclina/antracenodiona frente a la otra. En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente, una dosis más alta de daunorubicina (90 [mg/m^2]/día) se tradujo en una tasa más elevada de RC (70,6 frente a 57,3, $p < 0{,}001$) y en una mejora de la SG (23,7 frente a 15,7 meses, $p = 0{,}003$) en comparación con una dosis más baja que la habitual (45 [mg/m^2]/día). Aunque la dosis de 60 (mg/m^2)/ día no se ha comparado formalmente con la dosis de 90 (mg/m^2)/día, en la actualidad las dosis de inducción superiores a 45 [mg/m^2]/día se consideran normales. Habrá que aclarar varios aspectos, en particular en los mayores de 50 años; por ejemplo, los pacientes con características citogenéticas desfavorables y mutaciones FLT3-ITD+ y MLL-PTD no obtuvieron beneficios de las dosis más altas de daunorubicina.

2. **Intensificación de la dosis de citarabina.** Las ventajas de la intensificación de la dosis de citarabina se han estudiado en varios ensayos clínicos.

TABLA 18-8 Pautas de inducción habituales en la LMA

«3 + 7» para los pacientes capaces de soportar un tratamiento riguroso

Citarabina, 100 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 24 h los días 1 a 7 *y*

- Daunorubicina, 60 mg/m^2 a 90 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida los días 1 a 3 *o*
- Idarubicina, 12 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida los días 1 a 3 *o*
- Mitoxantrona, 12 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida los días 1 a 3

CAD para los pacientes con cardiopatía

Citarabina, 2 g/m^2 a 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 1-2 h cada 12 h hasta 12 dosis *o*

Citarabina, 2 g/m^2 a 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 2 h cada 12 h los días 1, 3 y 5

CAD, citarabina en altas dosis; i.v., intravenosa.

Según los resultados, la tasa de RC no se vio afectada por la administración de

citarabina en altas dosis (CAD) en comparación con la dosis habitual.

En un estudio del Southwest Oncology Group (SWOG), los pacientes recibieron daunorubicina (45 mg/m^2 durante 3 días) y se distribuyeron aleatoriamente para recibir citarabina en las dosis habituales (CDH) (200 mg/m^2 en infusión continua durante 7 días) o CAD (2 g/m^2 cada 12 h durante 6 días hasta una dosis total de 24 g/m^2). Las tasas de RC fueron equivalentes. Después, los pacientes del grupo de CAD que consiguieron una RC recibieron otra tanda de CAD y daunorubicina para la consolidación, mientras que los pacientes del grupo de CDH que consiguieron una RC se distribuyeron aleatoriamente para recibir dos tandas adicionales de CDH y daunorubicina o una tanda de CAD y daunorubicina. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la supervivencia no mostró diferencias importantes en el grupo de CAD. No obstante, la SSR fue un tanto mejor tras la inducción con CAD en comparación con la inducción con CDH (33 % frente a 21 % para el grupo de pacientes jóvenes y 21 % frente a 9 % para el grupo de pacientes ancianos).

En conclusión, el tratamiento de inducción con CAD y daunorubicina se asocia a una mayor toxicidad que el tratamiento co CDH y daunorubicina, pero sin una mejora en la tasa de RC o la supervivencia. Tras la inducción de una RC con CDH, la consolidación con CAD aumenta la toxicidad pero no la supervivencia ni la SSE. Por tanto, no se recomienda utilizar la inducción con CAD fuera de un ensayo clínico.

3. **Otras pautas.** Con los años, se han estudiado muchas permutaciones de la pauta de referencia «7 + 3» para tratar de mejorar la tasa de RC de la quimioterapia antineoplásica de inducción y prolongar la supervivencia. La adición de otros fármacos como la 6-tioguanina y el etopósido (3 + 7 + 3) a la pauta «7 + 3» ha mejorado la tasa de RC y la duración de la respuesta en algunos estudios, pero estas pautas provocan una mayor toxicidad sin una mejora de la SG. El ensayo clínico del SWOG que comparó una asociación de CDH y daunorubicina con la mitoxantrona y etopósido en pacientes mayores de 55 años reveló unas tasas parecidas de RC (43 % frente a 34 %) y toxicidad relacionada con el tratamiento (16 % frente a 22 %), respectivamente. Además, hay que tener en cuenta el riesgo de leucemia aguda secundaria por inhibidores de la topoisomerasa en los pacientes que podrían tener una supervivencia prolongada. La CAD se ha evaluado mediante un protocolo que contenía una segunda tanda de inducción el día 16 de 6-tioguanina, citarabina y daunorubicina (TAD) o de CAD y mitoxantrona (ADM) para la doble inducción (TAD-TAD frente a TAD-ADM). Las tasas de RC y SG fueron parecidas en ambos grupos de tratamiento. No obstante, la pauta TADADM se asoció a unas tasas más altas de RC (65 % frente a 49 %) y super-vivencia a los 5 años (25 % frente a 18 %) en el subgrupo desfavorable de pacientes definidos por una concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) superior a 700 U/l, una cifra de hemoblastos superior al 40 % en la médula ósea el día 16 y una citogenética desfavorable.

La adición de moduladores de la multirresistencia no proporcionó ventajas añadidas. La sensibilización de las células leucémicas a la quimioterapia con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*), ha arrojado unos resultados contradictorios, con la demostración de ausencia de ventajas en la mayoría de los estudios; por tanto, no se recomienda esta estrategia en ausencia de un ensayo clínico. La adición de gemtuzumab ozogamicina (GO) a la quimioterapia tradicional no mejoró las tasas de RC o SSE. En consecuencia, la aprobación acelerada de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de 2000 se ha retirado y la disponiblidad del fármaco se limita a los pacientes que ahora se encuentran en tratamiento o a los ensayos clínicos llevados a cabo únicamente mediante la solicitud de producto en fase de investigación clínica.

El uso de una antraciclina o una antracenodiona está contraindicado en los pacientes con cardiopatía subyacente grave, especialmente si el paciente ha padecido un infarto de miocardio reciente o tiene una fracción de eyección inferior al 50 %. El tratamiento de elección en esta situación es la CAD, aunque la dosis y la pauta óptimas del tratamiento con CAD se desconocen (esto es, número de dosis, posología, velocidad de infusión; v. tabla 18-8).

B. Enfermedad residual

En los pacientes que tienen enfermedad residual el día 28, hay que considerar que el tratamiento primario ha fracasado e iniciar otro tratamiento distinto. Si el mielograma muestra una respuesta significativa el día 10-14 (reducción de la infiltración leucémica superior al 50-60 %), pero la leucemia residual persiste, se administra una segunda tanda de quimioterapia similar (o una pauta distinta como la CAD). Los pacientes con afectación leucémica importante el día 10-14 (reducción leucémica inferior al 40-50 %) deben recibir una pauta de quimioterapia distinta. Las dosis de la segunda tanda no se modifican en función del hemograma. Pueden reducirse si la dosis total de antraciclina será cardiotóxica o si aparece disfunción hepática atribuible a la quimioterapia.

C. Efectos secundarios habituales de la CAD

La neurotoxicidad (disfunción cerebelosa, somnolencia) aparece con mayor frecuencia en el anciano y a medida que el número de dosis de CAD aumenta. La disfunción renal y hepática contribuyen a la aparición de neurotoxicidad. Generalmente, se recomiendan infusiones de 1 h a 2 h de duración en contraposición a la infusión original de más de 2 h a 3 h, ya que parece que la neurotoxicidad es menor con tiempos de infusión más cortos.

La reducción de la dosis de citarabina en presencia de disfunción renal puede disminuir el riesgo de neurotoxicidad. Se ha propuesto el siguiente esquema para reducir la neurotoxicidad en presencia de disfunción renal. Con una creatinina sérica inicial de 1,5 mg/dl a 1,9 mg/dl o un aumento de la creatinina sérica de 0,5

mg/dl a 1,2 mg/dl respecto a la concentración inicial, reducir la citarabina a 1 g/m^2 por dosis. Con una creatinina séri ca inicial de más de 2 mg/dl o un aumento de la creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl respecto a la concentración inicial, reducir la dosis de citarabina a 100 mg/m^2 y día.

Puesto que la citarabina se segrega en las lágrimas, la queratitis ulce-rosa puede evitarse con la instilación de colirio (solución salina, metilcelulosa o corticoesteroides) cada 4 h durante las horas de vigilia y con pomada oftálmica a la hora de acostarse, desde el inicio de la CAD hasta 2 a 3 días después de la última dosis de CAD.

D. Tratamiento tras la remisión

Pese a alcanzar una RC, la mayoría de los pacientes con LMA recae y necesita tratamiento adicional destinado a erradicar el clon leucémico residual, pero indetectable. Existen tres estrategias terapéuticas generales para el tratamiento tras la remisión: quimioterapia de consolidación, auto-trasplante de hemocitoblastos (autoTH) o alotrasplante de hemocitoblastos (aloTH). Aunque la estrategia óptima tras la remisión todavía está por definir, casi todos los adultos jóvenes con LMA mejoran con el tratamiento adicional. El tipo de tratamiento tras la remisión debe determinarse según los factores pronósticos, en concreto la edad y los datos citogenéticos y genéticos moleculares en el momento del diagnóstico. Los pacientes con LMA que se encuentran en la primera RC deben considerarse candidatos a protocolos en fase de investigación que estudian las opciones terapéuticas tras la remisión. Para los pacientes que no pueden incluirse en los estudios de protocolos, la estrategia de tratamiento tras la inducción que se utiliza como guía en la Northwestern University figura en la tabla 18-9. La consolidación debe iniciarse cuando el número de células en sangre periférica se ha normalizado (ANC > 1500/µl y cifra de trombocitos > 100 000/µl), la celularidad de la médula ósea es normal, las infecciones se han resuelto y la mucositis ha desaparecido.

Los datos actuales sugieren que la CAD ofrece una ventaja clara frente a la consolidación con CDH en los pacientes menores de 55 a 60 años. Un estudio histórico llevado a cabo por el CALGB demostró que cuatro tandas de CAD (3 g/m^2 cada 12 h los días 1, 3 y 5) son superiores a cuatro tandas de citarabina en dosis medias (400 mg/m^2 en infusión intravenosa continua los días 1 a 5) o CDH (100 mg/m^2 en infusión intravenosa continua los días 1 a 5). Más del 40 % al 50 % de los pacientes se mantendrán en RC continua al cabo de 5 años de la consolidación con CAD. No obstante, el efecto beneficioso de la intensificación de la dosis de citarabina se limitó a los pacientes con LMA-CBF y, en menor medida, a los pacientes con LMA-CN, mientras que el resultado de los pacientes con otras anomalías genéticas no resultó afectado por la dosis de citarabina.

La adición de fármacos como la daunorubicina o la amsacrina al tratamiento de consolidación con CAD no reveló mejores resultados a largo plazo.

1. **LMA de riesgo favorable.** El tratamiento tras la remisión con tres o cuatro tandas de CAD u otra pauta antineoplásica intensiva se considera el tratamiento de referencia para los adultos jóvenes con LMA-CBF, NPM1+/FLT3-ITD– y doble mutación CEBPA (tabla 18-9). Un estudio retrospectivo llevado a cabo por el CALGB demostró que tres o más tandas de CAD (dosis

acumulada: 54-72 g/m^2) son superiores a una tanda única (18 g/m^2); no obstante, en una colaboración conjunta entre el M.D. Anderson Cancer Center, el SWOG y el ECOG, que describió a un amplio número de pacientes con LMA-CBF, el resultado incluso entre los pacientes que recibieron CAD o cualquier tratamiento tras la remisión no fue tan favorable como se había comunicado en series anteriores con muchos menos pacientes. Ni el autoTH ni el aloTH mostraron una ventaja frente al tratamiento de consolidación en la primera remisión.

No obstante, varios subgrupos de LMA-CBF, como los que presentan la t(8;21) con una cifra elevada de leucocitos, la mutación c-Kit o la persistencia de ERM, no evolucionan bien con el tratamiento tradicional y pueden mejorar con el aloTH.

2. **LMA de riesgo intermedio.** La supervivencia a largo plazo para los pacientes que acuden con citogenética intermedia es del 40 % al 45 %. Para los pacientes menores de 60 años, con citogenética intermedia en general y LMA-CN con marcadores moleculares desfavorables (ausencia de la mutación NPM1, doble mutación CEBPA, además de presencia de la mutación FLT3-ITD), los datos (aunque no todos son prospectivos) avalan el uso del aloTH. El mayor conjunto de datos de cohortes prospectivas del MRC en este subgrupo confirmó unas tasas superiores de recidiva a los 3 años del 18 % para el aloTH, el 35 % para el autoTH y el 55 % para la quimioterapia de consolidación, y unas tasas de supervivencia a los 3 años del 65 %, el 56 % y el 48 %, respectivamente. El U.S. Intergroup Study no demostró una ventaja para el aloTH, aunque el análisis se basó en una cohorte de pacientes mucho menor. El momento óptimo para realizar el aloTH todavía está por determinar, aunque los datos retrospectivos obtenidos del Center for Blood and Marrow Transplant Research demostraron que la administración de quimioterapia de consolidación antes del TH de hermano compatible en la primera RC no tenía ninguna ventaja añadida. En otras palabras, los pacientes en RC tras la inducción pueden proceder inmediatamente al aloTH.

TABLA 18-9 Pautas de consolidación con CAD

- Citarabina, 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 1-3 h cada 12 h los días 1, 3 y 5 durante 2 a 4 tandas mensuales o
- Citarabina, 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 2 h cada 12 h los días 1 a 6 durante una a tres tandas mensuales (la mayoría de los pacientes no tolera más de una o dos tandas de CAD habitual) *o*
- *Para los pacientes mayores de 60 años y/o los pacientes con disfunción renal (incluida una cifra de creatinina inferior a 2 mg/dl):* citarabina 1,5 g/m^2 en infusión intravenosa durante 1-3 h cada 12 h los días 1, 3 y 5 durante dos a tres tandas mensuales en los pacientes jóvenes, pero sólo durante una tanda para los pacientes mayores de 60 años, ya que no existen indicios de que ningún tratamiento tras la remisión prolongue eficazmente la RC en los ancianos en comparación con el tratamiento de inducción solo

CAD, citarabina en altas dosis; i.v., intravenosa; RC, respuesta completa.

El autoTH se ha estudiado en este subgrupo de pacientes, pero no se ha demostrado que suponga una ventaja frente a la quimioterapia de consolidación sola en los estudios aleatorizados llevados a cabo en la última década.

3. **LMA de riesgo adverso.** A pesar de presentar unas tasas de RC de hasta el 60 %, la SG de este grupo de pacientes a los 5 años es del 11 % (que oscila entre el 3 % y el 20 %) según la anomalía citogenética específica en el momento del diagnóstico (p. ej., el 4 % de los pacientes con cariotipo monosómico sigue con vida a los 4 años). El U.S. Intergroup Study demostró una ventaja de supervivencia a largo plazo significativa para los pacientes con citogenética desfavorable que recibieron un aloTH como tratamiento de consolidación en comparación con un autoTH o quimioterapia tradicional. Aunque el número total de pacientes analizados en este ensayo clínico y en otros parecidos fue pequeño, es muy probable que el aloTH de hermano compatible constituya el tratamiento con mayores posibilidades de evitar la recidiva. Los datos del ensayo clínico de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-GIMEMA AML-10 y de tres estudios consecutivos del Hemato-Oncology Cooperative Group y el Swiss Group for Clinical Cancer Research (HOVON-SAKK) demostraron mejores resultados del aloTH entre los pacientes jóvenes con citogenética adversa. El resultado tras el aloTH de donante no emparentado compatible (DNEC) por completo, a partir de la tipificación HLA molecular de alta resolución, es parecido al del aloTH de hermano compatible. El Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) comunicó una probabilidad de supervivencia a largo plazo del 30 % para los pacientes con LMA de citogenética adversa que recibieron un trasplante de DNEC en la primera remisión.

Dado el pésimo resultado de los pacientes con LMA de alto riesgo que reciben tratamiento tradicional, el aloTH de donante emparentado compatible o donante no emparentado en la primera RC se considera una

opción de tratamiento razonable.

E. LMA primaria resistente al tratamiento

Varios estudios han revelado que la ausencia de erradicación temprana de los hemoblastos o la ausencia de respuesta a la primera tanda de inducción son los principales factores pronósticos de baja supervivencia, y el tratamiento tradicional prácticamente no ofrece ninguna posibilidad de curación para estos pacientes. Incluso con el aloTH, el tratamiento más radical que existe, las tasas de recidiva y mortalidad son elevadas, con una SG del 20 % al 30 %. Se están estudiando otras pautas de acondicionamiento en esta situación. En los pacientes con fracaso de la inducción, que no son aptos para un aloTH, hay que considerar la participación en un ensayo clínico de evaluación de nuevos fármacos.

F. LMA recidivante

1. **Factores pronósticos.** Un número considerable de pacientes con LMA que consiguen la remisión recaen con el tiempo. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes con enfermedad recidivante es malo y las opciones terapéuticas siguen siendo insatisfactorias. La supervivencia a largo plazo depende de la capacidad para lograr una remisión y recibir tratamiento de consolidación con un aloTH. La duración de la primera remisión, la citogenética y la edad determinan la estrategia terapéutica que debe aplicarse: curativa, paliativa o en el contexto de un ensayo clínico (tabla 18-10).
2. Las **intervenciones en el momento de la recidiva** comprenden la quimioterapia intensiva con fármacos tradicionales, los tratamientos en fase de investigación en un ensayo clínico, incluido el inmunoconjugado GO, la quimioterapia con intención curativa o los mejores cuidados complementarios. Las personas que recaen después de un aloTH pueden ser aptas para la retirada de la inmunodepresión, las infusiones de linfocitos de donante o ambas como maniobra inmunitaria para generar un efecto injerto contra leucemia.
   a. **Quimioterapia habitual.** La selección del tratamiento habitual de último recurso, la dosis óptima de citarabina y las ventajas de la adición de una antraciclina u otros fármacos son cuestiones importantes todavía sin responder. La CAD (2-3 g/m^2 hasta un total de 8 a 12 dosis) asociada a mitoxantrona, etopósido, metotrexato o fludarabina, ha dado lugar a RC breves (4-6 meses) en el 40 % al 60 % de los pacientes con LMA recidivante. Un ensayo clínico aleatorizado realizado por el SWOG no demostró una ventaja significativa de la adición de mitoxantrona a la citarabina 3 g/m^2 cada 12 h hasta un total de 6 dosis. El ensayo clínico del German AML Cooperative Group comparó la citarabina en dosis de 3 g/m^2 con la citarabina en dosis de 1 g/m^2 administrada dos veces al día los días 1, 2, 8 y 9 en pacientes menores de 60 años. Todos los pacientes recibieron mitoxantrona. No hubo ninguna diferencia sustancial en la tasa de RC ni la mediana de SG. Por tanto, la citarabina en dosis intensas probablemente deba considerarse un componente imprescindible del programa habitual de último recurso, pero el aumento de la dosis a 3 g/m^2 quizá no esté justificado dada su mayor toxicidad. Parece que la adición

de antraciclinas en las dosis habituales no es útil. No obstante, existen múltiples ensayos clínicos de un solo grupo que utilizan dosis aumentadas de antraciclinas que pueden ofrecer una opción razonable. Una asociación de topotecán y citarabina dio lugar a una RC en el 35 % al 70 % de los pacientes con LMA y SMD de alto riesgo. Los análogos nucleosídicos, como la cladribina y la fludarabina, mostraron actividad en la LMA infantil y del adulto. Un estudio reciente comunicó una tasa de RC del 61 % y una duración de la RC de 7 meses en los pacientes con LMA tratados con una asociación de fludarabina, ara-C, G-CSF e idarubicina.

TABLA 18-10 Índice pronóstico para los adultos jóvenes con LMA recidivante

Riesgo	Puntuación	Probabilidad de supervivencia (%)	
		A 1 año	A los 5 años
Favorable (9 % de los pacientes)	0-6	70	46
Intermedio (25 % de los pacientes)	7-9	49	18
Desfavorable (66 % de los pacientes)	10-14	16	4

En los pacientes de 15-60 años (sin incluir la leucemia promielocítica aguda), la puntuación se calcula basándose en los siguientes factores:

- Duración de la remisión antes de la recidiva: > 18 meses, 0 puntos; 7-17 meses, 3 puntos; ≤ 6 meses, 5 puntos.
- Citogenética en el momento del diagnóstico inicial: inv(16) o t(16;16), 0 puntos; t(8;21), 3 puntos; otras, 5 puntos.
- TH previo: no, 0 puntos; sí, 2 puntos.
- Edad en el momento de la recidiva: ≤ 35 años, 0 puntos; 36-45 años, 1 punto; > 45 años, 2 puntos.

(1) «7 + 3». Hasta la mitad de los pacientes que reciben tratamiento de inducción con la pauta «7 + 3» responden a una tanda repetida de «7 + 3». Los pacientes que recaen al cabo de 6 a 12 meses de la última quimioterapia es poco probable que vuelvan a responder a la misma pauta. Por tanto, hay que plantearse el uso de una pauta diferente.

(2) Pautas con CAD. Del 50 % al 70 % de los pacientes responde a la CAD. Aunque las pautas de poliquimioterapia que contienen CAD pueden generar una tasa de respuesta un tanto mayor, su mayor toxicidad puede impedir que sean mucho mejores que la CAD en monoterapia. Los pacientes que recaen al cabo de 6 a 12 meses de la intensificación con CAD es poco probable que respondan significativamente al tratamiento adicional con CAD. Las dosis que se administran para la CAD son las que se describieron en un principio para cada pauta. Las opciones comprenden:

- CAD y antraciclina:
  - CAD, 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 2 h cada 12 h los días 1 a 4, *además de*

- Mitoxantrona, 10 (mg/m^2)/día i.v. los días 2 a 5 o 2 a 6.

- Ciclofosfamida, topotecán y citarabina:
  - Ciclofosfamida, 500 mg/m^2 i.v. cada 12 h los días 1 a 3, *y*
  - Topotecán, 1,25 (mg/m^2)/día en infusión continua los días 2 a 6, *y*
  - Citarabina, 2 g/m^2 i.v. durante 4 h/día los días 2 a 6.
- La asociación de mitoxantrona, etopósido y citarabina (MEC) puede provocar toxicidad digestiva y cardiotoxicidad importantes. No se recomienda en los pacientes mayores de 60 años o los que presentan una actividad cardíaca limítrofe. Una variación de la pauta MEC que hoy en día utiliza el ECOG es:
  - Etopósido, 40 (mg/m^2)/día en infusión intravenosa durante 1 h los días 1 a 5, *seguido inmediatamente de*
  - Citarabina, 1 (g/m^2)/día en infusión intravenosa durante 1 h los días 1 a 5, *y*
  - Mitoxantrona, 4 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5, administrada tras la finalización de la CAD cada día.
- Fludarabina, citarabina, G-CSF e idarubicina (FLAG-IDA):
  - Fludarabina, 30 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 5, *y*
  - Citarabina, 2 (g/m^2)/día i.v. durante 4 h los días 1 a 5, *y*
  - Idarubicina, 10 (mg/m^2)/día los días 1 a 3, *y*
  - G-CSF, 5 µg/kg s.c. 24 h después de la finalización de la quimioterapia y hasta la recuperación de los neutrófilos.
- Fludarabina, citarabina, idarubicina y GO:
  - Fludarabina, 25 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 5, *y*
  - Citarabina, 2 (g/m^2)/día i.v. durante 4 h los días 1 a 5, *y*
  - Idarubicina, 10 (mg/m^2)/día los días 1 a 3, *y*
  - GO, 3 mg/m^2 el día 6 (*si está disponible*)
  - G-CSF 5 µg/kg s.c. 24 h después de la finalización de la quimioterapia según indicación médica.

(3) Pautas sin CAD

- Etopósido, 100 (mg/m^2)/día i.v. los días 1 a 5 y mitoxantrona, 10 (mg/m^2)/día i.v., los días 1 a 5 constituye una asociación activa y bien tolerada que se utiliza frecuentemente para la leucemia recidivante o resistente al tratamiento.
- Etopósido en altas dosis, 70 (mg/m^2)/h en infusión i.v. continua durante 60 h y ciclofosfamida en altas dosis, 50 (mg/ kg)/día (1 850 mg/m^2) en infusión i.v. durante 2 h los días 1 a 4 es una pauta sumamente tóxica pero activa que no exige apoyo para la médula ósea. Posee actividad contra la LMA resistente a la CAD (RC 30 %). Esta pauta puede ser útil para los pacientes jóvenes que son

buenos candidatos a un aloTH durante la búsqueda de un donante no emparentado. Esta pauta también puede estar asociada a una toxicidad considerable.

b. Tratamiento de consolidación de último recurso con TH. El aloTH es el tratamiento de consolidación preferido cuando se ha conseguido la remisión de último recurso. Las fuentes de hemocitoblastos comprenden un hermano HLA idéntico, un DNEC, una unidad de sangre de cordón umbilical (SCU) (generalmente utilizar dos) o un donante haploidéntico. El TH con una pauta de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) está asociado a un mayor riesgo de recidiva en comparación con la pauta de acondicionamiento normal y está evaluándose prospectivamente. Si no es posible realizar un aloTH, podría considerarse la posibilidad de un autoTH. Aunque los estudios retrospectivos realizados en pacientes escogidos demuestran una probabilidad del 20 % al 50 % de supervivencia a largo plazo, con frecuencia es imposible obtener hemocitoblastos no afectados de leucemia en esta fase de la enfermedad.

Los pacientes que sufren una recidiva tras un aloTH pueden tratarse con retirada de la inmunoprofilaxis con o sin infusiones de linfocitos de donante. Este tipo de intervenciones no serían posibles en los pacientes que ya presentan enfermedad injerto contra huésped. A los trasplantados que recaen al cabo de un año o más de recibir un TH se les puede ofrecer un segundo TH.

c. Estrategias en fase de investigación y nuevos fármacos. La mejor comprensión de la patogenia molecular de la LMA ha llevado al diseño de estrategias dirigidas contra dianas moleculares. No obstante, dado que el fenotipo de la LMA (excepto la LPA) es el resultado de múltiples lesiones genéticas/epigenéticas que afectan a la diferenciación, la proliferación y la apoptosis, es probable que la erradicación del clon leucémico exija politerapia.

(1) Varios inhibidores de FLT3 mostraron citotoxicidad *in vitro* en las células leucémicas. Aunque la primera generación de inhibidores de FLT3 mostró una actividad mínima en los pacientes con LMA, algunos de los nuevos inhibidores son activos en monoterapia y actualmente están investigándose en asociación con la quimioterapia de último recurso además de primera elección.

(2) Fármacos hipometilantes. La 5-azacitidina (5-Aza) y la decitabina han recibido la aprobación de la FDA para los pacientes con SMD. Aproximadamente un tercio de los pacientes (n = 113) que participaron en ensayos clínicos en los que se observó una ventaja de supervivencia de la 5-Aza se clasificaron como pacientes con LMA según los criterios actuales de la OMS (20 % a 30 % de hemoblastos en la médula ósea). Entre estos pacientes, la SG a los 2 años fue del 50 % en el grupo de 5-Aza en comparación con el 16 % en el grupo de tratamiento tradicional.

(3) Clofarabina. En los estudios de fase I/II, la clofarabina, un nuevo

análogo nucleosídico, produjo una tasa de RC del 16 % en los pacientes con LMA recidivante. Cuando la clofarabina se asoció a la citarabina, la tasa de respuesta global fue del 32 %, con una tasa de RC del 22 %. Cuando la clofarabina se administró en pacientes ancianos con LMA que no habían recibido tratamiento previo, la tasa de RC fue del 60 %. Están realizándose ensayos clínicos aleatorizados que comparan la asociación de clofarabina y citarabina con la pauta «7 + 3».

d. La **profilaxis del sistema nervioso central (SNC)** puede considerarse una posibilidad en los pacientes con alto riesgo de recidiva en el SNC, como por ejemplo los pacientes con una cifra de leucocitos superior a 50 000/µl o los que presentan diferenciación mielomonocítica (FAB M4) o monocítica (FAB M5). Los pacientes tratados con CAD (más de 7,2 g/m^2) no necesitan tratamiento intratecal, ya que alcanzan una concentración plasmática terapéutica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Si es necesario, se utiliza tratamiento intratecal con 12 mg de metotrexato o 30 mg de citarabina. Para los pacientes con afectación del SNC, poco habitual en el momento de la presentación, la quimioterapia se administra mediante un catéter de Ommaya con 30 mg de hidrocortisona.

G. LMA en el anciano

1. Generalidades. La LMA es una enfermedad del anciano, ya que la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 68 años. Pese a los mejores cuidados complementarios y los programas de quimioterapia, las tasas de supervivencia a largo plazo han mejorado poco durante los últimos 35 años en los pacientes mayores de 55 años. El tratamiento habitual de inducción de la remisión y tras la remisión se traduce en una mediana de SSE de 10 meses, y rara vez en una supervivencia a largo plazo. Debido a los efectos de las enfermedades concurrentes y la edad sobre la fisiología normal, los ancianos toleran la toxicidad inherente de la quimioterapia antineoplásica de inducción peor que los adultos jóvenes. También existen diferencias intrínsecas en la biología del anciano con LMA: presencia de un mayor porcentaje de células leucémicas que expresan Pgp en el momento del diagnóstico (71 % frente a 35 % en los pacientes jóvenes) y un trastorno hematológico precedente sintomático o asintomático que predispone a la farmacorresistencia. Además, la LMA en el anciano está asociada a un mayor número de anomalías citogenéticas de alto riesgo (anomalías de los cromosomas 5 y 7 y cariotipos complejos). Como comunicó el MRC, la categoría de riesgo citogenético favorable era menos frecuente en los pacientes mayores de 55 años (7 % frente a 26 % en los pacientes menores de 55 años), mientras que los cariotipos complejos eran más frecuentes (13 % frente a 6 %). Es más, una edad superior a 55 años con un cariotipo complejo pronosticaba un mal resultado, con una SG a los 5 años del 2 %. El MRC adoptó una clasificación citogenética jerárquica pronóstica para el anciano de modo similar al análisis previo de los pacientes jóvenes, aunque la SG a los 5 años para los pacientes

de la categoría de citogenética favorable mayores de 55 años fue del 34 % en comparación con el 65 % para los pacientes jóvenes (y del 13 % y el 41 %, respectivamente, para el riesgo citogenético intermedio).

La decisión de privar de tratamiento a un anciano con LMA no debe tomarse *a priori* únicamente a partir de la edad; más bien, la decisión de tratar o no tratar debe apoyarse en factores de mayor peso, como por ejemplo, la presencia de una enfermedad concurrente, el EG antes del diagnóstico, la calidad de vida antes del diagnóstico y la supervivencia proyectada a largo plazo. Los estudios sugieren que la quimioterapia de inducción de la remisión proporciona una mejor calidad de vida y una supervivencia más prolongada en comparación con los cuidados complementarios solos.

2. **Tratamiento de inducción.** Los pacientes ancianos con un EG excelente y sin afecciones concurrentes pueden prever una tasa de RC del 50 % y una mortalidad inferior al 15 % con el tratamiento de inducción habitual. Los pacientes con un EG parecido pero con citogenética adversa pueden prever unas tasas de RC de sólo el 20 % al 30 % y una pésima supervivencia a largo plazo.

   Aunque antes se recomendaban dosis atenuadas de «7 + 3», ahora generalmente se recomienda tratamiento en dosis plenas en los ancianos sin afecciones concurrentes importantes, en parte debido a las mejoras realizadas en los cuidados complementarios. De hecho, el AML Study Group (AMLSG) ha utilizado 60 mg/m^2 de daunorubicina en la población de pacientes ancianos sin una morbimortalidad imprevista y, hace poco, los grupos HOVON-SAKK/AMLSG han demostrado que la dosis de 90 mg/m^2 era segura en los pacientes de hasta 65 años.

   Los intentos de mejorar la eficacia de esta pauta han sido continuos: modificando las dosis de citarabina, comparando una antraciclina o una antracenodiona con otra, asociándola a otros antineoplásicos, utilizando factores de crecimiento como cebadores o como tratamiento complementario. La mejora de las tasas de RC en muchos de los estudios de fase II no se ha confirmado en los ensayos clínicos aleatorizados de fase III.

   Aunque puede que se desconozca el cariotipo en el momento del diagnóstico, el retraso en el inicio del tratamiento puede no ser perjudicial en el anciano, lo que permite un abordaje individualizado de la atención.

   - «7 + 3» habitual: citarabina, 100 (mg/m^2)/día o 200 (mg/m^2)/día en infusión intravenosa continua los días 1 a 7 *y*
     - Daunorubicina, 60 (mg/m^2)/día a 90 (mg/m^2)/día durante 3 días *o*
     - Idarubicina, 8 (mg/m^2)/día a 12 (mg/m^2)/día en infusión intravenosa rápida los días 1 a 5.
   - La CAD modificada implica la disminución de la dosis de citarabina para intentar reducir la neurotoxicidad que limita la dosis en el anciano. Por lo general, se cree que la CAD modificada es más tóxica que la pauta «7 + 3». Por lo general se recomienda el uso de la CAD para la inducción en el

paciente anciano, teniendo en cuenta la ausencia de datos que avalen una tasa de RC más alta y la morbimortalidad mucho mayor asociada a la CAD durante el período de inducción. En determinados pacientes ancianos con un EG excelente y una fracción de eyección reducida puede considerarse la posibilidad de utilizar la CAD modificada. Aunque se desconocen la dosis y la pauta óptimas, habitualmente se administran 1,5 g/m^2 i.v. durante 2 h cada 12 h hasta un total de ocho a doce dosis.

Para los pacientes ancianos con un mal EG y varias enfermedades concurrentes y disfunciones orgánicas, la citarabina en bajas dosis (20 mg dos veces al día s.c. durante 10 días) demostró ser superior en cuanto a SG en comparación con la hidroxicarbamida en un ensayo clínico aleatorizado. No obstante, la magnitud de la mejora no fue tan espectacular como para considerar que la hidroxicarbamida y los cuidados complementarios son una opción poco razonable. Incluso con este tratamiento de baja intensidad, la mortalidad a los 30 días fue del 26 % y los pacientes con citogenética adversa no obtuvieron ningún beneficio en absoluto. Cualquier conversación sobre la intervención terapéutica debe hacer mención de que el 74 % de los pacientes ancianos creía que tenía una probabilidad de curación igual o superior al 50 % con la pauta «7 + 3», mientras que el 85 % de sus médicos creía que la probabilidad era igual o inferior al 10 %. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de los pacientes ancianos con LMA que reciben el tratamiento habitual, hay que plantearse seriamente la posibilidad de incluir a estos pacientes en ensayos clínicos que evalúan nuevos fármacos.

3. **Tratamiento tras la remisión.** Los pacientes ancianos pueden tolerar una o dos tandas de dosis más bajas de CAD (1,5 g/m^2 cada 12 h los días 1, 3 y 5) que las que se administran por lo general en los adultos jóvenes, aunque no se ha demostrado que la quimioterapia de consolidación con CAD tenga un impacto beneficioso sobre el resultado a largo plazo. El ensayo CALBG de dosis variables de citarabina (100 [mg/m^2]/día, 400 [mg/m^2]/día y 3 g/m^2) comunicó una SSE y SG a los 5 años pare-cidas en ambos grupos del estudio (< 15 % y al 8 %, respectivamente). Otros informes han demostrado que la consolidación prolongada (más de cuatro tandas) es probable que no suponga un beneficio para los resultados a largo plazo. Los datos recientes sugieren que los pacientes con LMA-CBF y LMA NPM1+/FLT3/ITD pueden mejoran con el aumento de la dosis de consolidación. Un ensayo clínico publicado hace poco comparó cuatro tandas de tratamiento tras la remisión con GO (6 mg/m^2 cada 4 semanas) con la observación en pacientes ancianos con LMA. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la tasa de recidiva, la mortalidad sin recidiva, y la SG y la SSE a los 5 años (17 % frente a 16 %). Son necesarias nuevas estrategias terapéuticas. Las estrategias actuales comprenden la incorporación de tratamientos menos intensivos, como por ejemplo la adición de fármacos como el GO, los inhibidores de la farnesil transferasa (IFT) y los oligonucleótidos no codificantes bcl2, al tratamiento de consolidación (e inducción). Puede considerarse la posibilidad

de un autoTH para los pacientes aptos, aunque como en el caso de los pacientes jóvenes, se desconoce cómo integrar exactamente este tratamiento. Los aloTH con AIR han permitido realizar aloTH en el anciano, pero esta modalidad todavía debe considerarse experimental en esta situación. Las opciones terapéuticas actuales comprenden:

- CAD, 1,5 g/m^2 en infusión intravenosa durante 3 h cada 12 h los días 1, 3 y 5 (se tolera mejor) durante una tanda (prestando especial atención a la toxicidad cerebelosa y la actividad renal; si se observa que cualquiera de las dos es evidente, la CAD debe suspenderse de inmediato).
- Citarabina, 100 (mg/m^2)/día durante 5 días por tanda.

No obstante, no existen datos concluyentes que demuestren que el tratamiento tras la remisión sea beneficioso en los ancianos.

4. Otras estrategias terapéuticas

a. El **gemtuzumab ozogamicina**, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD33 conjugado con caliqueamicina, un antibiótico antitumoral extremadamente potente, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de las personas mayores de 60 años con LMA CD33+ que se hallan en una primera recidiva y en los que no está indicada la quimioterapia antineoplásica. La mayoría de los hemoblastos de LMA (80-90 %) expresan el antígeno de superficie CD33, mientras que los tejidos hematopoyéticos/hemocitoblastos pluripotentes y las células no hematopoyéticas no los expresan. Tras su administración, se cree que el GO se interioriza en los lisosomas, donde la caliqueamicina se disocia del anticuerpo, migra al núcleo y provoca roturas del ADN bicatenario. Con la anulación de la aprobación «acelerada» previa de la FDA y la retirada del mercado, este fármaco sólo estará disponible en ensayos clínicos.

GO se ha administrado en una dosis de 9 mg/m^2 en infusión i.v. de 2 h los días 1 y 15. Se recomienda leucocitorreducción con leucocitaféresis o hidroxicarbamida para colocar la cifra de leucocitos por debajo de 30 000/µl antes del tratamiento con GO. No hay que ajustar la dosis a la anemia o la trombocitopenia. Puede administrarse difenhidramina hidrocloruro antes de la infusión. El paracetamol puede predisponer a la aparición de hepatotoxicidad (aumento de radicales libres) y en teoría debe evitarse.

El GO se retiró voluntariamente del mercado y no se encuentra con facilidad en la práctica clínica habitual.

b. MiniTH con acondicionamiento de intensidad reducida. A los ancianos se les ofrece cada vez con más frecuencia la posibilidad de someterse a un TH no mielosupresor o miniTH como tratamiento tras la remisión. Aunque la mayoría de los estudios que han evaluado el miniTH se limitan a la experiencia de un único centro, han puesto de manifiesto la viabilidad de esta estrategia potencialmente curativa en la población de pacientes ancianos. Un estudio retrospectivo del Cooperative German Transplant Study Group realizado en 368 pacientes demostró una supervivencia comparable entre los pacientes que recibieron

hemocitoblastos de un hermano o de un DNEC.

c. **Otros tratamientos en fase de investigación** comprenden los inhibidores de FLT3, la clofarabina, la cloretazina, la azacitidina/decitabina con inhibidores de histona desacetilasa o GO, o la quimioterapia con GO.

V. LMA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

A. Generalidades

La LMA relacionada con el tratamiento (LMA-t) es un síndrome clínico reconocido que aparece tras la exposición a tratamiento antineoplásico, radioterapia o ambos. La LMA que aparece tras la exposición a un fármaco alquilante se caracteriza por las anomalías citogenéticas que afectan a los cromosomas 5, 7 o ambos, por una latencia prolongada (7-10 años) y, con frecuencia, por un SMD precedente. Los pacientes que presentan LMA tras la exposición a los inhibidores de la topoisomerasa II tienen un reordenamiento del cromosoma 11q23 (MLL) o 21q22 (RUNX1), un período de latencia relativamente corto (2-3 años) y una diferenciación mielomonocítica o monocítica. La quimioterapia en altas dosis con autoTH se ha vinculado cada vez más a la patogenia de las leucemias secundarias. En un estudio, la probabilidad acumulada calculada de padecer SMD o LMA relacionados con el tratamiento fue de en torno al 8,6 % ± 2,1 % a los 6 años entre 612 pacientes que recibieron quimioterapia en altas dosis y un TH para el linfoma de Hodgkin y el linfoma no hodgkiniano. Parece que el factor de riesgo más importante son las grandes dosis acumuladas de fármacos alquilantes. No obstante, la edad del paciente y la radioterapia previa, especialmente la irradiación corporal total como parte de la pauta de acondicionamiento, son factores de riesgo adicionales.

B. Tratamiento

Aunque hasta el 50 % de los pacientes con LMA-t puede obtener una RC con la quimioterapia, la mediana de duración de la remisión es de aproximadamente 5 meses. Las opciones terapéuticas comprenden los cuidados complementarios, la pauta «7 + 3», la CAD u otras pautas de quimioterapia. La amonafida, un inhibidor de la topoisomerasa II, ha puesto de manifiesto una actividad prometedora en los pacientes con LMA, en concreto la LMA que aparece en el contexto de un SMD, y está evaluándose en asociación con la citarabina en ensayos clínicos.

En los pacientes jóvenes con LMA-t debe considerarse la posibilidad de un aloTH en la primera remisión. El aloTH no mielosupresor está investigándose para los que no son aptos para someterse a un TH normal. El European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry comunicó una SG a los 3 años del 35 % en 65 pacientes con LMA-t tratados con autoTH.

Las principales consideraciones para los pacientes con LMA-t comprenden el estado del cáncer primario, el EG del paciente, la edad y el cariotipo leucémico. Todos los pacientes deben tratarse en un ensayo clínico si es posible, y los pacientes aptos deben recibir un trasplante.

VI. LMA DURANTE EL EMBARAZO

Al hablar de las opciones terapéuticas de una mujer embarazada con LMA hay que tener en cuenta los resultados tanto de la madre como del feto. El embarazo no parece alterar la evolución de la LMA y más del 75 % de las pacientes consigue

una RC tras la quimioterapia habitual. Hay que plantearse la posibilidad de un aborto terapéutico si la LMA aparece durante el primer trimestre de embarazo. Si éste no es posible o si la LMA aparece durante el segundo o el tercer trimestre, puede administrarse quimioterapia antineoplásica de inducción. Aunque existe un riesgo algo mayor de parto prematuro y muerte fetal, en la mayoría de los casos parece que tanto la paciente como el feto toleran bien la pauta «7 + 3». La idarubicina es más lipófila, lo que favorece una mayor transferencia placentaria, y tuvo una mayor afinidad por el ADN, en comparación con otras antraciclinas; por tanto, hay que ofrecer daunorubicina en su lugar.

VII. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

La LPA es un subtipo diferenciado de LMA, que se denomina *M3* en la clasificación FAB. Representa del 10 % al 15 % de los casos de LMA del adulto en la población general y quizá del 20 % al 25 % de los casos de LMA en América La-tina. La mediana de edad en el momento de la presentación (40 años) es considerablemente inferior a la de los pacientes diagnosticados de otros subtipos de LMA (68 años). Debido a la gran sensibilidad de la LPA a las antraciclinas, al ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA) y al trióxido de arsénico (ATO; As_2O_3), se ha convertido en la leucemia aguda más curable en el adulto, con unas tasas de curación mayores del 80 % con las estrategias terapéuticas actuales.

A. Anomalías citogenéticas y factores pronósticos

La anomalía genética molecular característica en la LPA es una translocación recíproca equilibrada entre el gen del receptor α del ácido retinoico (RARα) situado en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (PML) situado en el cromosoma 15, que se traduce en dos productos génicos híbridos: PML-RARα y RARα-PML. La proteína de fusión PML-RARα, detectable mediante PCR, es imprescindible para diagnosticar e identificar la ERM. Se han identificado otras cuatro translocaciones (PLZF-RARα, NPM-RARα, NuMa-RARα y STAT5b-RARα). En la tabla 18-11 se enumeran los factores pronósticos.

B. Tratamiento de la coagulopatía en la LPA

La coagulopatía, un síntoma inicial peculiar de la LPA, tiene que tratarse de forma intensiva ante un posible diagnóstico de LPA, ya que se traduce en una tasa elevada de hemorragia espontánea y potencialmente mortal. Los datos acumulados durante finales de la década de 1980 sugerían que, en las mejores circunstancias, con la quimioterapia antineoplásica de inducción el 5 % de los pacientes con LPA moriría por una hemorragia del SNC en las primeras 24 h de hospitalización y otro 20 % a 25 % moriría por la misma causa durante la quimioterapia antineoplásica de inducción. Con los cuidados complementarios intensivos y la introducción del tratamiento con ATRA, los estudios más recientes sugieren que menos del 5 % de los pacientes morirá por una hemorragia durante la quimioterapia antineoplásica de inducción, mientras que la mortalidad global de la quimioterapia antineoplásica de inducción en la LPA que se ha comunicado en los ensayos clínicos sigue siendo de alrededor del 10 % (probablemente mayor cuando se tienen en cuenta todos los pacientes). Con independencia de las manifestaciones clínicas, básicamente todos los pacientes con LPA tienen unas características analíticas de CID. La tabla 18-12 resume el plan de tratamiento general para reducir las complicaciones de la

coagulopatía en la LPA.

C. Tratamiento de la LPA (tabla 18-13)

Según la experiencia acumulada de múltiples grupos de colaboración, el tratamiento de la LPA debe comprender la administración simultánea de ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas para la inducción y la consolidación, y una asociación de ATRA y quimioterapia para el mantenimiento (especialmente para los subgrupos de pacientes de alto riesgo). El ATRA, un derivado de la vitamina A, puede generar una alta tasa (85 %) de remisiones clínicas breves mediante la estimulación de la maduración, diferenciación y apoptosis celulares sin provocar hipoplasia de la médula ósea.

TABLA 18-11 Factores pronósticos adversos en la LPA

- Edad > 50-60 años
- Sexo masculino
- Cifra de leucocitos elevada (> 10 000/µl)
- Cifra de trombocitos baja (< 40 000/µl)

TABLA 18-12 Tratamiento de la coagulopatía en la LPA

- Iniciar el tratamiento con ATRA ante la primera sospecha del diagnóstico
- Realizar las pruebas de la CID como mínimo dos veces al día
- Mantener la concentración de fibrinógeno en 100-150 mg/dl con transfusiones de crioprecipitado
- Mantener la cifra de trombocitos en 30 000-50 000/µl con transfusiones de plaquetas tres o cuatro veces al día si es necesario
- Evitar la colocación de una vía central
- Evitar el ácido aminocaproico

ATRA, ácido todo-*trans*-retinoico; CID, coagulación intravascular diseminada.

1. **Inducción.** La administración simultánea de ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas se traduce en unas tasas de RC del 95 %. La aparición de resistencia primaria se ha descrito sólo en algunos casos anecdóticos y básicamente no existe en la LPA verdadera. Varios ensayos clínicos aleatorizados demostraron no sólo que la adición de ATRA a la quimioterapia lleva a una mejora de la SSA y la SG en comparación con la quimioterapia sola, sino que la administración simultánea de ATRA y quimioterapia es superior a la administración secuencial en cuanto a la tasa de RC (87 % frente a 70 %), la tasa de recidiva a los 4 años (tasa de recidiva [TR]; 20 % frente a 36 %) y la SG a los 4 años (71 % frente a 52 %). La elección de la antraciclina sigue siendo objeto de debate; en la era del ATRA, la idarubicina se utiliza con más en monoterapia, mientras que la daunorubicina se utiliza principalmente en asociación con otros fármacos,

por lo general la citarabina).

El papel de la citarabina en las pautas de inducción para la LPA sigue siendo polémico, ya que se han comunicado unas tasas de RC comparables con el uso de pautas de ATRA/daunorubicina/citarabina y ATRA/idarubicina. En un ensayo clínico aleatorizado publicado por el grupo europeo de LPA, los pacientes tratados con ATRA/daunorubicina obtuvieron unas tasas mayores de RC, pero presentaron unas tasas más elevadas de recidiva en comparación con los pacientes tratados con ATRA/daunorubicina/citarabina. Otro ensayo clínico aleatorizado demostró unas tasas parecidas de RC, TR y SG entre las ramas de ATRA/idarubicina y ATRA/daunorubicina/citarabina; además, se observó un pequeño aumento de la mortalidad durante la remisión en el grupo que recibió citarabina.

El tratamiento basado en el ATO puede ser una opción en los pacientes en que está contraindicada una pauta basada en antraciclinas. Tras la demostración de unos resultados impresionantes en el tratamiento de los pacientes con LPA recidivante, obtenidos por primera vez en China y reproducidos luego en las poblaciones occidentales, al menos cuatro ensayos clínicos abordaron el papel del ATO en el tratamiento de primera elección. Las tasas de RC en estos estudios oscilaron entre el 86 % y el 95 %; no obstante, el arsénico se asoció a ATRA y/o quimioterapia y/o GO en algunos pacientes, especialmente en los que presentaban leucocitosis.

TABLA 18-13 Recomendaciones terapéuticas para la LPA

Recomendaciones para el tratamiento de inducción

- El tratamiento de inducción debe comprender la administración de ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas simultáneamente
- A partir de los datos disponibles, el tratamiento de inducción no debe modificarse por la presencia de factores como, por ejemplo, anomalías cromosómicas secundarias, mutaciones FLT3, expresión de CD56 e isoforma BCR3 PML-RARA
- Se administra ATRA (45 [mg/m^2]/día v.o.) en dos dosis fraccionadas con alimentos cada día hasta alcanzar la RC (no más de 90 días), además de una antraciclina, ya sea daunorubicina (50-60 [mg/m^2]/día) durante 3 días o idarubicina (12 mg/m^2) en días alternos hasta un máximo de cuatro dosis. En la pauta modificada que utiliza el grupo PETHEMA, la cuarta dosis de idarubicina se omitió en los pacientes mayores de 70 años
- Parece razonable iniciar el tratamiento con ATRA primero durante 2 a 3 días en los pacientes con indicios clínicos de hemorragia para mejorar la coagulopatía antes de iniciar la quimioterapia basada en antraciclinas, siempre y cuando la cifra de trombocitos no sea alta (< 10000/µl). Si no, habitualmente se ha utilizado ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas al mismo tiempo, que pueden tener la ventaja de reducir la incidencia del síndrome del ácido retinoico (que ahora se denomina *síndrome de diferenciación de la LPA;* v. a continuación)
- El tratamiento con ATRA debe mantenerse hasta que se produzca la diferenciación terminal de los hemoblastos y se obtenga la RC, que ocurre prácticamente en todos los pacientes tras las pautas de inducción tradicionales de ATRA + antraciclinas
- No hay que realizar ninguna modificación terapéutica a partir de la presencia de una maduración (diferenciación) incompleta de los hemoblastos detectada hasta 90 días después del inicio del tratamiento en los estudios de morfología, citogenética o moleculares
- La presencia de ERM (demostrada en hasta el 50 % de los casos) tras la inducción, según la RT-PCR, no tiene repercusiones pronósticas y no justifica la modificación de la estrategia terapéutica
- El papel de la citarabina en el tratamiento de inducción entre los pacientes con riesgo bajo e intermedio todavía no está claro; no obstante, este fármaco desempeña una función muy importante en los pacientes con enfermedad de alto riesgo

Recomendaciones para el tratamiento de consolidación

- El objetivo del tratamiento de consolidación es conseguir la remisión molecular según la RT-PCR, ya que se ha correlacionado de forma convincente con la mejora del resultado
- La adición de ATRA a la quimioterapia en el tratamiento de consolidación parece proporcionar beneficios clínicos; generalmente se administran 45 (mg/m)/día en dos dosis fraccionadas durante 7 a 15 días
- De dos a tres tandas de quimioterapia basada en antraciclinas se considera lo habitual:
  - Daunorubicina (50-60 [mg/m^2]/día i.v.) durante 3 días *o*
  - Idarubicina (5 [mg/m^2]/día) los días 1 a 4 (primera consolidación), mitoxantrona (10 [mg/m^2]/día) el día 1 (segunda consolidación) e idarubicina (12 mg/m^2 sólo el día 1; tercera consolidación), como en la pauta del grupo PETHEMA o
  - Daunorubicina (60 [mg/m^2]/día i.v.) durante 3 días, y citarabina (200 [mg/m^2]/día i.v.) durante 7 días, como en la pauta APL93 del grupo europeo
- Los pacientes de alto riesgo (cifra de leucocitos > 10×10^9/l) mayores de 60 años deben recibir como mínimo una tanda de citarabina en dosis medias y altas:
  - Idarubicina (5 [mg/m^2]/día × 4); citarabina (1000 [mg/m^2]/día × 4); ATRA (45 [mg/m^2]/día × 15) (primera consolidación)
  - Mitoxantrona (10 [mg/m^2]/día × 5); ATRA (45 [mg/m^2]/día × 15; segunda consolidación)

- Idarubicina (12 [mg/m^2]/día × 1); citarabina (150 [mg/m^2]/día) cada 8 h × 4); ATRA (45 [mg/m^2]/día × 15; tercera consolidación)
- Pueden considerarse dos tandas de arsénico a modo de consolidación inicial seguidas de dos tandas de antraciclinas y ATRA tal como se administraron en el ensayo clínico C9710 del North American Intergroup
- El tratamiento con arsénico debe plantearse en el contexto de un ensayo clínico o para los pacientes que no son aptos para recibir quimioterapia

Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento

- ATRA, 45 (mg/m^2)/día por vía oral fraccionados en dos dosis con alimentos durante 15 días cada 3 meses (o 7 días de tratamiento/7 días de descanso *además* de 6-mercaptopurina, 90-100 (mg/m^2)/día *y* metotrexato, 10-15 (mg/m^2)/semana, todo durante 2 años) *o*
- ATRA, 45 (mg/m^2)/día v.o. fraccionados en dos dosis con alimentos durante 1 año *o*
- ATRA, 45 (mg/m^2)/día v.o. fraccionados en dos dosis con alimentos durante 15 días cada 3 meses durante 2 años
- Puesto que la intervención terapéutica temprana en los pacientes con indicios de ERM se traduce en un mejor resultado que el tratamiento durante la recidiva hematológica, en los pacientes de alto riego se recomienda realizar controles con PCR para detectar la proteína de fusión PML-RARα cada 3 meses durante un máximo de 3 años. En los pacientes con enfermedad de riesgo bajo e intermedio, los controles pueden ser mucho menos frecuentes o, en el caso de la enfermedad de bajo riesgo, tal vez innecesarios

ATRA, ácido todo-*trans*-retinoico; ERM, enfermedad residual mínima; LPA, leucemia promielocítica aguda; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RC, respuesta completa; RT, transcripción inversa.

2. Consolidación. Las elevadas tasas de remisiones moleculares (en torno al 95 %) que se obtienen después de como mínimo dos tandas de quimioterapia basada en antraciclinas tras la inducción han llevado a la adopción de esta estrategia como patrón para la consolidación. La ventaja de la adición de ATRA a la quimioterapia de consolidación no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, la comparación histórica de ensayos clínicos consecutivos realizados de manera independiente por los grupos GIMEMA y PETHEMA reveló una mejora estadísticamente significativa en el resultado con la adición de ATRA a la quimioterapia.

El papel de la citarabina en la consolidación sigue siendo polémico, ya que varios análisis retrospectivos llevados a cabo en la era previa al ATRA no demostraron una diferencia en el resultado con la adición de este fármaco. En las pautas que contienen ATRA, el papel de la citarabina todavía no está claro. No obstante, la citarabina en dosis medias o altas tiene un papel comprobado en los pacientes con enfermedad de alto riesgo (alto riesgo de recidiva) con una cifra de leucocitos superior a 10 000/µl. Como ya se ha mencionado, un reciente estudio aleatorizado realizado por el grupo europeo de LPA comunicó un mayor riesgo de recidiva cuando la citarabina se excluyó del tratamiento de inducción y consolidación. No obstante, estos resultados podrían haberse atribuido al tipo y la dosis de antraciclina administrada y a la ausencia de ATRA en el tratamiento de

consolidación. El análisis conjunto del grupo europeo de LPA y el grupo PETHEMA demostró una reducción significativa de la incidencia acumulada de recidivas en los pacientes jóvenes (menores de 65 años) con bajo riesgo de LPA (cifra de leucocitos $< 10 \times 10^9$/l) que recibieron monoterapia con antraciclinas en el ensayo clínico PETHEMA LPA99 en comparación con los pacientes que recibieron una pauta que comprendía citarabina en el ensayo clínico europeo APL2000. No obstante, se observó una tendencia a favor de la administración de citarabina en los pacientes de alto riesgo (cifra de leucocitos $> 10 \times 10^9$/l). De modo parecido, los resultados de un estudio italiano publicado recientemente sugirieron una ventaja con la adición de la citarabina al tratamiento basado en el ATRA en los pacientes de alto riesgo.

A partir de los datos disponibles, se suele añadir como mínimo una tanda de tratamiento con citarabina en los pacientes menores de 60 años que presentan una cifra elevada de leucocitos ($> 10 \times 10^9$/l) y se administra una asociación de antraciclina y ATRA a los pacientes con enfermedad de riesgo bajo a intermedio.

Recientemente, los resultados del amplio estudio aleatorizado del North American Intergroup han corroborado el uso del ATO asociado a ATRA y quimioterapia. En este estudio, dos tandas de ATO de 25 días cada uno (5 días por semana durante 5 semanas) administrados al alcanzar la RC y antes del tratamiento habitual tras la remisión con dos tandas de daunorubicina y ATRA se tradujeron en una SSA y una SG mucho mejores en comparación con los pacientes que recibieron consolidación con quimioterapia y ATRA solamente. No obstante, los resultados de de referencia (quimioterapia y ATRA solamente) fueron considerablemente peores que los comunicados por otros grupos que utilizaron ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas. Por consiguiente, algunos consideran que el uso del ATO en el tratamiento de consolidación de primera línea está limitado a los ensayos clínicos. Además, un mayor número de pacientes recibe ATO en la fase de inducción y consolidación con quimioterapia mínima.

3. **Papel del TH.** Debido a las elevadas tasas de curación obtenidas con las asociaciones de ATRA y quimioterapia, el uso sistemático del TH para los pacientes con LPA en remisión molecular tras la quimioterapia de consolidación no tiene ninguna función. Teniendo en cuenta el mal pronóstico del pequeñísimo número de pacientes con indicios de ERM tras la finalización del tratamiento de consolidación, hay que considerar la posibilidad de un aloTH. Debido a la rápida evolución de la ERM positiva a la recidiva hematológica manifiesta, hay que administrar tratamiento adicional (p. ej., ATO) para reducir la carga tumoral y, es de esperar, conseguir una remisión molecular antes del trasplante. Si no existe ningún donante HLA compatible o el EG del paciente impide realizar el aloTH, podría contemplarse el tratamiento con ATO, GO o ambos. Para los pacientes que consiguen una remisión molecular, puede considerarse la posibilidad de un autoTH como parte del tratamiento de consolidación.

Aunque este tipo de estrategias lleva a buenos resultados clínicos, también es posible que puedan obtenerse unas tasas parecidas de remisión a largo plazo con múltiples tandas de ATO, GO o ambos.

4. **Mantenimiento.** En la era previa al ATRA, varios estudios revelaron una clara ventaja de la quimioterapia de mantenimiento. Puesto que el ATRA se convirtió en el tratamiento de referencia, una asociación de ATRA y quimioterapia en bajas dosis fue superior al ATRA solo, la quimioterapia sola y la observación en cuanto a TR y SSE. No obstante, los resultados de dos estudios recientes no revelaron ninguna ventaja del tratamiento de mantenimiento en los pacientes que lograron una remisión molecular después de la tercera tanda de consolidación. La pauta, la dosis y la duración óptimas del tratamiento de mantenimiento, además de la población de pacientes destinataria, todavía se están investigando. En la tabla 18-13 se proporcionan las recomendaciones terapéuticas para la LPA fuera de los ensayos clínicos.

D. Síndrome de diferenciación (SD) de la LPA

El SD de la LPA (que antes se conocía como síndrome del ácido retinoico [SAR]) es una complicación del tratamiento con ATRA que se manifiesta mediante fiebre idiopática, aumento de peso, disnea, derrame pericárdico y pleural, hipotensión arterial periódica e insuficiencia renal aguda. Gene-ralmente, el SAR aparece entre el segundo día y la tercera semana del tratamiento con ATRA, con una incidencia del 5 % al 27 % y una mortalidad (para los que presentan SAR) del 5 % al 29 %. Aunque una cifra creciente de leucocitos puede ser un factor de riesgo de SAR, el síndrome puede aparecer con una cifra de leucocitos inferior a 5 000/µl. Si la cifra de éstos es superior a 5 000/µl a 10 000/µl en el momento de la presentación, se administrará ATRA y quimioterapia al mismo tiempo. Si aumenta por encima de 10 000/µl durante la monoterapia con ATRA, hay que añadir quimioterapia antineoplásica de inducción. Sea cual sea la cifra de leucocitos o el riesgo de septicemia neutrocitopénica, ante el primer indicio de SAR, hay que iniciar el tratamiento con dexametasona (10 mg i.v. dos veces al día). Si los síntomas son leves, el ATRA puede mantenerse simultáneamente con corticoesteroides bajo una observación minuciosa. No obstante, si los síntomas son graves o no responden al tratamiento con corticoesteroides, hay que suspender de forma temporal el ATRA. Varios ensayos clínicos no controlados comunicaron una mortalidad muy baja con el tratamiento corticoesteroideo profiláctico en los pacientes con leucocitosis; no obstante, no se llevó a cabo ningún estudio aleatorizado prospectivo para abordar esta cuestión.

E. LPA recidivante

Dos estudios realizados en la era previa al ATO observaron una ventaja para el tratamiento presintomático en el momento de la recidiva molecular en comparación con el tratamiento iniciado en el momento de la recidiva hematológica manifiesta. Aunque la ventaja de la intervención precoz con el tratamiento basado en el ATO todavía está por demostrar, el elevado riesgo de muerte hemorrágica y aparición de LPA por SMD asociada a la enfermedad manifiesta es una razón de peso a favor de una intervención precoz. De ahí que se recomiende la vigilancia molecular del SMD cada 3 meses durante 3 años (v. tabla 18-13).

1. **Trióxido de arsénico.** Alrededor del 10 % al 20 % de los pacientes tratados con una asociación de ATRA y quimioterapia acaban sufriendo una recidiva. Aunque las segundas remisiones con el tratamiento habitual son frecuentes, especialmente si la última exposición al ATRA tuvo lugar más de 6 a 12 meses antes de la recidiva, no son duraderas. Varios ensayos clínicos han revelado que el ATO posee una actividad notable en esta población de pacientes, lo que llevó a su aprobación por la FDA en esta situación. Los mecanismos de acción preclínicos del ATO comprenden la apoptosis y la diferenciación de las células de la LPA. Los investigadores chinos demostraron unas tasas de RC de como mínimo el 85 % y una SSE a los 2 años del 40 % en los pacientes con LPA recidivante. Un estudio multicéntrico estadounidense del ATO para el tratamiento de inducción y consolidación en la LPA recidivante confirmó la altas tasas de RC y supervivencia a largo plazo y, todavía más importante, una tasa de remisión molecular del 85 % tras concluir el tratamiento de consolidación. Se está estudiando activamente la asociación del ATO con otros fármacos activos (ATRA, quimioterapia, GO) para la LPA recidivante (fases de inducción y consolidación).

   El ATO, ya sea en monoterapia o en asociación con el ATRA, se traduce en unas tasas de remisión que sobrepasan el 90 % en pacientes que no han sido tratados antes. El ensayo clínico C9710 del North American Intergroup en la LPA ha evaluado la incorporación del ATO en la pauta de consolidación en la primera RC. Los efectos secundarios más importantes asociados al tratamiento con ATO comprenden la arritmia ventricular causada por la prolongación del intervalo QT, la hiperleucocitosis y el síndrome de diferenciación de la LPA.
2. **Gemtuzumab ozogamicina.** La alta tasa de expresión de CD33 en los promielocitos y actividad in vitro del GO en las estirpes de células leucémicas resistentes al tratamiento con ATRA y ATO proporcionó el fundamento para el tratamiento con GO en los pacientes con LPA. Entre los pacientes con indicios de recidiva molecular, el GO en monoterapia restableció la remisión molecular en 14 de 16 pacientes, mientras que 2 pacientes experimentaron una progresión de la enfermedad. La asociación de GO y ATRA en pacientes sin tratamiento anterior se tradujo en una tasa de RC del 88 %. Actualmente está estudiándose el papel óptimo del GO para el tratamiento de la LPA en ensayos clínicos.

   El GO se retiró voluntariamente del mercado y no se encuentra con facilidad en la práctica clínica habitual.
3. **TH en la LPA recidivante.** Peses a las elevadas tasas iniciales de RC en la enfermedad recidivante, muchos pacientes recaen después del tratamiento basado en el ATO. Los resultados de los estudios retrospectivos han demostrado que el puede ser una opción eficaz en ese momento o cuando se consigue la segunda RC tras el tratamiento con ATO. El autoTH se asocia a una menor mortalidad relacionada con el trasplante y es una opción razonable para los pacientes en remisión molecular y con una primera RC

prolongada (> 1 año). El aloTH está asociado a una mayor mortalidad relacionada con el trasplante, pero ofrece una mayor actividad antileucémica debido al efecto injerto contra leucemia. Podría recomendarse para los pacientes que no logran una remisión molecular completa o los que presentan una RC breve. La tabla 18-14 proporciona recomendaciones para el tratamiento de la LPA recidivante.

VIII. TRATAMIENTO DE LA LLA DEL ADULTO

Durante los últimos 35 años se han realizado importantes avances en el tratamiento de la LLA del adulto. Las estrategias terapéuticas actuales incorporan unas pautas más intensivas de inducción tras la remisión y tienen en cuenta las características biológicas y clínicas de la enfermedad. Pese a una excelente respuesta inicial al tratamiento (RC del 80 % al 90 %), la SSE a largo plazo global es del 35 % al 50 % en los adultos con LLA. La mayor parte de las pautas de quimioterapia para la LLA se han diseñado como programas completos sin evaluar la aportación de cada uno de sus componentes y no se han comparado entre sí con rigor de manera aleatorizada y prospectiva. Todos los pacientes que reciben tratamiento para la LLA deben participar en ensayos clínicos.

TABLA 18-14 Recomendaciones para la LPA recidivante

- En los pacientes con recidiva molecular confirmada (dos resultados positivos sucesivos en la PCR, que muestren unas concentraciones estables o crecientes de transcritos de PML-RARA), hay que iniciar un tratamiento presintomático para evitar una recidiva manifiesta
- Puede utilizarse la asociación de ATRA y quimioterapia como pauta de último recurso; no obstante, las pautas basadas en el ATO se consideran la primera opción en la LPA recidivante
- ATO
  - Inducción: 0,15 mg/kg i.v. durante 2 h cada día hasta que se produzca la remisión en la médula ósea y hasta un máximo de 60 dosis acumuladas. Debe realizarse una biopsia de médula ósea a los 28 días de tratamiento como máximo y posteriormente cada semana hasta obtener la RC
  - Consolidación: empezar 3-4 semanas después de la finalización del tratamiento de inducción con 0,15 mg/kg i.v. durante 2 h al día o 5-7 días, hasta un total de 25 dosis acumuladas
  - Mantener el potasio > 4 mEq/l y el magnesio, > 1,8 mg/dl
  - Controles ECG frecuentes. Si el intervalo QTc se mantiene normal, puede reducirse la frecuencia a una vez cada 2 semanas
  - Vigilar la cifra de leucocitos y la posible aparición de indicios del síndrome de LPA. Iniciar tratamiento con corticoesteroides (dexametasona, 10 mg i.v. dos veces al día) ante el primer indicio de síndrome de LPA
- TH. Hay que derivar al paciente para que se someta a una evaluación para el TH
  - AloTH si el paciente no consigue una remisión molecular
  - AutoTH si está en remisión molecular
- En los pacientes en que el TH no es viable, debe considerarse la posibilidad de repetir las tandas de ATO con o sin ATRA con o sin quimioterapia

ATO, trióxido de arsénico; ATRA; ácido todo-*trans*-retinoico; ECG, electrocardiografía; i.v., intravenosa; LPA, leucemia promielocítica aguda; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RC, respuesta completa; TH, trasplante de hemocitoblastos.

Los objetivos del tratamiento intensificado consisten en eliminar las células leucémicas, cuantificadas mediante microscopia óptica y citometría de flujo, antes de la aparición de clones farmacorresistentes, restablecer la hematopoyesis normal y proporcionar una quimioprofilaxis satisfactoria para lugares como el SNC, donde las células leucémicas están relativamente protegidas de los efectos citolíticos de la terapia antineoplásica. Una pauta habitual para la LLA consiste en inducción, consolidación/intensificación y mantenimiento; con frecuencia, la profilaxis del SNC se administra durante las fases de inducción y consolidación.

Los datos recientes de los ensayos clínicos de fase II demuestran que los adultos jóvenes tratados con protocolos de adulto obtuvieron un resultado considerablemente peor que el mismo grupo de edad tratado con protocolos infantiles. El mejor resultado de los protocolos infantiles se ha atribuido al tratamiento más intensivo con dichos protocolos, que comprenden corticoesteroides en altas dosis y L-asparraginasa, así como al mejor cumplimiento

terapéutico por parte de los pacientes, los padres y los médicos. Actualmente, están realizándose ensayos clínicos que evalúan el tratamiento de tipo infantil en adultos de hasta 40 años.

A. Inducción

La adición de una antraciclina a la pauta de inducción infantil habitual para la LLA, compuesta de vincristina, prednisona y L-asparraginasa, aumentó las tasas de RC en los adultos de un intervalo del 50 % al 60 % a otro del 70 % al 90 %, y la mediana de duración de la remisión a aproximadamente 18 meses. En algunos estudios, la prednisolona se ha sustituido por la dexametasona debido a su mayor actividad *in vitro* y a su mejor penetración en el SNC. No obstante, un estudio aleatorizado de alcance limitado demostró que un aumento de la dosis de prednisolona producía unos resultados comparables a los obtenidos con la dexametasona en el contexto de la quimioterapia intensiva. Aunque la L-asparraginasa demostró ser útil antes de la introducción de las antraciclinas, y en los ensayos clínicos realizados en niños demostraba una mejor supervivencia administrada durante la inducción y/o tras la inducción, su papel en los programas basados en antraciclinas para adultos está en evolución. Dada la considerable toxicidad de la L-asparraginasa, numerosos investigadores no recomiendan su uso en el paciente anciano; no obstante, está investigándose activamente la incorporación de la L-asparraginasa en las pautas intensivas para adultos jóvenes. La nueva forma pegilada de L-asparraginasa (asparraginasa pegilada) tiene una semivida prolongada y ha sido aprobada por la FDA para la LLA infantil. El ensayo clínico CALGB 9511 sustituyó la asparraginasa nativa por la asparraginasa pegilada y se observó una tasa de RC del 76 %, una mediana de SG de 22 meses y una SSE a los 7,5 años del 21 %.

Los intentos por mejorar todavía más el resultado de los pacientes con LLA llevaron a la incorporación de fármacos como la citarabina, la ciclofosfamida, el etopósido, la mitoxantrona y el metotrexato en el tratamiento de inducción y tras la inducción. No está claro si la intensificación con fármacos adicionales o con múltiples fases de tratamiento de inducción mejoró las tasas de RC en los pacientes no seleccionados; no obstante, puede beneficiar a ciertos subgrupos. El uso de factores de crecimiento durante la inducción puede aliviar las complicaciones de la mielosupresión prolongada y evitar retrasos en la administración de la quimioterapia en dosis intensivas. En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego llevado a cabo por el CALGB, la administración de G-CSF redujo la duración de la neutrocitopenia de 29 días en el grupo de placebo a 16 días en el grupo de G-CSF. Las tasas de RC fueron más elevadas con el G-CSF (90 % frente a 81 %), mientras que la mortalidad de la inducción fue mayor en el grupo de placebo (11 % frente a 4 %).

B. Tratamiento de consolidación (intensificación)

Suele comprender de tres a ocho tandas de fármacos sin resistencia cruzada que se administran después de la inducción de la remisión. Como se ha mencionado antes, ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado la gran cantidad de pautas actuales (ensayo Linker, ensayo francés LALA-94, estudio CALGB 8811, MRC UKALL XA, ensayo GIMEMA ALL 0288, ensayo aleatorizado PETHEMA ALL-

89, hiper-ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona [CVAD] o rituximab-hiper-CVAD [R-hiper-CVAD]).

C. Mantenimiento

Los beneficios del tratamiento de mantenimiento en el adulto con LLA no se han establecido con claridad. En los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, que obtienen unos resultados parecidos a los de los niños, el tratamiento de mantenimiento parece justificado. Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes de alto riesgo sufre una recidiva durante el tratamiento de mantenimiento, se necesitan con urgencia otras estrategias para erradicar la ERM. La utilidad del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con LLA de linfocitos T se ha cuestionado y este tratamiento no se administra a los pacientes con LLA de linfocitos B maduros o los que tienen enfermedad con cromosoma Filadelfia (Ph1) positivo.

La pauta de mantenimiento tradicional dura unos 2 años y comprende dosis diarias de 6-mercaptopurina, dosis semanales de metotrexato y dosis mensuales de vincristina y prednisona. La intensificación de las dosis o la prolongación del tratamiento de mantenimiento durante un período superior a los 3 años en apariencia no ofrecen ventajas, mientras que su omisión se ha asociado a una SSE más corta.

D. Recomendaciones para las pautas terapéuticas de la LLA de linfocitos T y linfocitos B precursores (pre-B)

Aunque en el pasado la LLA-T tenía un mal pronóstico con la quimioterapia de inducción y mantenimiento habitual, con la llegada de las pautas de quimioterapia más intensivas, las tasas de respuesta y la SSE a largo plazo son comparables a las obtenidas en la LLA de linfocitos B precursores. Con la pauta diseñada por Linker y cols. en 2002 para la LLA-T, se demostró una tasa de respuesta del 100 % y una SSE a largo plazo proyectada del 59 %. El estudio CALGB 8811 produjo una tasa de RC del 100 % con una SSR a los 3 años del 63 % para un grupo parecido de pacientes. Las LLA de linfoci tos B precursores y linfocitos T se tratan con pautas parecidas en la mayoría de los protocolos actuales.

1. **Pautas de tipo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) (MRC/ECOG).** Hay que plan-tearse el uso de la pauta terapéutica MRC/ECOG de la LLA, independientemente de la edad, en los pacientes que se considera que pueden soportar los rigores de un programa intensivo.
   a. Inducción (consta de dos fases):
   - Primera fase: semanas 1 a 4.
     - Vincristina*, 1,4 mg/m^2 (máximo 2 mg) en inyección intravenosa rápida los días 1, 8, 15 y 22 *y*
     - Prednisona, 60 mg/m^2 v.o. los días 1 a 28 (seguida de una reducción progresiva rápida durante 7 días) *y*
     - Daunorubicina**, 60 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida los días 1, 8, 15 y 22 *y*
     - L-asparraginasa, 10 000 U (i.v. o i.m.) una vez al día los días 17 a 28.
   - La segunda fase (semanas 5 a 8) debe posponerse hasta que la cifra

total de leucocitos supere los $3 \times 10^3/\mu l$.

- Ciclofosfamida, 650 mg/m^2 i.v. los días 1, 15 y 29 *y*
- Citarabina, 75 mg/m^2 i.v. los días 1 a 4, 8 a 11, 15 a 18 y 22 a 25 *y*
- 6-Mercaptopurina, 60 mg/m^2 v.o. una vez al día los días 1 a 28.

Bilirrubina directa (mg/dl)	Dosis estimada de vincristina que hay que administrar	Dosis estimada de daunorubicina que hay que administrar
2-3	100 %	50 %
> 3	50 %	25 %

b. Tratamiento y profilaxis del SNC. Si hay leucemia del SNC en el momento del diagnóstico, se administra metotrexato intratecal o mediante un reservorio de tipo Ommaya cada semana, hasta que los hemoblastos hayan desaparecido del LCR. Además, se administran 24 Gy de irradiación craneal y 12 Gy en la médula espinal simultáneamente a la segunda fase de la inducción. Si no hay leucemia del SNC en el momento del diagnóstico, se administra metotrexato, 12,5 mg i.t. el día 15, en la primera fase de la inducción, y metotrexato, 12,5 mg i.t., los días 1, 8, 15 y 22 en la segunda fase.

c. El **tratamiento de intensificación** empieza 4 semanas después de la segunda fase de la inducción y debe posponerse hasta que la cifra de leucocitos sea superior a $3 \times 10^3/\mu l$.

- Metotrexato, 3 g/m^2 i.v. los días 1, 8 y 22.
- Profilaxis anticitotóxica a las 24 h en una dosis de 10 mg/m^2 v.o. o i.v. cada 6 h × 12 o hasta que la concentración sérica de metotrexato sea inferior a 5×10^{-8} *y*
- L-asparraginasa, 10 000 U los días 2, 9 y 23.

*La dosis de vincristina debe reducirse al 50 % en caso de parestesia proximal a las articulaciones interfalángicas distales y suspenderse por completo en caso de debilidad muscular grave, parálisis de los nervios craneales o íleo grave.

**Las dosis de daunorubicina y vincristina deben modificarse semanalmente según la bilirrubina sé rica.

d. Tratamiento de consolidación para los pacientes que no van a recibir un aloTH. Se administra tras la intensificación, cuando la cifra de leucocitos es superior a 3 000/µl y la cifra de trombocitos es superior a 100 000/µl.

- **Primera tanda de consolidación**
  - Citarabina, 75 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 *y*
  - Vincristina, 2 mg i.v. los días 1, 8, 15 y 22 *y*
  - Dexametasona, 10 mg/m^2 v.o. los días 1 a 28 *y*
  - Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5.
- **Segunda tanda de consolidación** (empieza a las 4 semanas del día 1 de la primera tanda o cuando la cifra de leucocitos supera los 3 000/ µl).
  - Citarabina, 75 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 *y*

- Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5.

- **Tercera tanda de consolidación** (empieza a las 4 semanas del día 1 de la segunda tanda o cuando la cifra de leucocitos supera los 3 000/µl).
  - Daunorubicina, 25 mg/m^2 i.v. los días 1, 8, 15 y 22 *y*
  - Ciclofosfamida, 650 mg/m^2 i.v. el día 29 *y*
  - Citarabina, 75 mg/m^2 i.v. los días 31 a 34 y 38 a 41 *y*
  - 6-Tioguanina, 60 mg/m^2 v.o. los días 29 a 42.
- **Cuarta tanda de consolidación** (empieza a las 8 semanas del día 1 de la tercera tanda o cuando la cifra de leucocitos supera los 3 000/µl).
  - Citarabina, 75 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 *y*
  - Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5.

e. Mantenimiento para la LLA del adulto con tratamiento basado en el metotrexato y la 6-mercaptopurina. Se administran pulsos de vincristina y prednisona a modo de «refuerzo» porque tienen una toxicidad relativamente baja. El tratamiento de mantenimiento debe mantenerse durante 2,5 años desde el inicio de la intensificación.

- 6-Mercaptopurina, 75 (mg/m^2)/día v.o. *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. cada 3 meses *y*
- Prednisona, 60 mg/m^2 v.o. durante 5 días cada 3 meses con la vincristina *y*
- Metotrexato, 20 mg/m^2 v.o. o i.v. una vez por semana durante 2,5 años.

2. La **pauta CALGB 881** consiste en una asociación de cinco fármacos diseñada para conseguir una citorreducción más rápida durante la fase de inducción. En la LLA de linfocitos B produjo una tasa de RC del 82 %, con una SSE del 41 % a los 36 meses. Los pacientes en remisión reciben tratamiento de consolidación con múltiples fármacos, profilaxis del SNC, intensificación tardía y quimioterapia de mantenimiento durante 24 meses en total. Hay que plantearse el uso de la pauta CALGB 881, independientemente de la edad, en los pacientes que se considera que pueden soportar los rigores de un programa intensivo.

a. Inducción para los pacientes de 60 años y menores

- Ciclofosfamida, 1 200 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
- Daunorubicina, 45 mg/m^2 i.v. los días 1, 2 y 3 *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. los días 1, 8, 15 y 22 *y*
- Prednisona, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 21 *y*
- L-asparraginasa, 6 000 UI/m^2 s.c. los días 5, 8, 11, 15, 18 y 22.

b. Inducción para los pacientes mayores de 60 años

- Ciclofosfamida, 800 mg/m^2 el día 1 *y*
- Daunorubicina, 30 mg/m^2 los días 1, 2 y 3 *y*
- Prednisona, 60 (mg/m^2)/día los días 1 a 7.

c. Intensificación inicial (dos tandas)

- Metotrexato i.t., 15 mg el día 1 *y*
- Ciclofosfamida, 1 000 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
- 6-Mercaptopurina, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 14 *y*
- Citarabina, 75 (mg/m^2)/día s.c. los días 1 a 14 y 8 a 11 *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. los días 15 a 22 *y*
- L-asparraginasa 6 000 UI/m^2 s.c. los días 15, 18, 22 y 25.

d. Profilaxis del SNC y mantenimiento provisional

- Irradiación craneal, 2 400 cGy los días 1 a 12 *y*
- Metotrexato i.t., 15 mg los días 1, 8, 15, 22 y 29 *y*
- 6-Mercaptopurina, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 70 *y*
- Metotrexato, 20 mg/m^2 v.o. los días 36, 43, 50, 57 y 64.

e. Intensificación tardía

- Doxorubicina, 30 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. los días 1, 8 y 15 *y*
- Dexametasona, 10 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 14 *y*
- Ciclofosfamida, 1 000 mg/m^2 i.v. el día 29 *y*
- 6-Tioguanina, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 29 a 42 *y*
- Citarabina, 75 (mg/m^2)/día s.c. los días 29 a 32 y 36 a 39.

f. Mantenimiento prolongado (mensualmente durante los 24 meses siguientes al diagnóstico)

- Vincristina, 2 mg i.v. el día 1 *y*
- Prednisona, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 5 *y*
- Metotrexato, 20 mg/m^2 v.o. los días 1, 8, 15 y 22 *y*
- 6-Mercaptopurina, 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 28.

3. Otras pautas basadas en la vincristina, la prednisolona y la daunorubicina (VPD)

Se han descrito distintas variaciones del programa básico de VPD. La pauta VPD debe utilizarse para los pacientes que se cree que no podrán tolerar un programa de quimioterapia más intensivo. En paréntesis se muestran algunas opciones.

a. Inducción

- Vincristina, 2 mg i.v. los días 1, 8, 15, (22) *y*
- Prednisona, 40 (mg/m^2)/día o 60 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 28 o los días 1 a 35, seguida de una reducción progresiva rápida durante 7 días *y*
- Daunorubicina, 45 mg/m^2 i.v. los días 1 a 3 *y*
- L-asparraginasa, 500 UI/kg (18 500 UI/m^2) i.v. los días 22 a 32.

b. La **profilaxis del SNC** se administra en seis dosis de metotrexato intratecal y radioterapia holocraneal y se inicia aproximadamente el día 36.

c. Mantenimiento. Habitualmente, el mantenimiento se inicia una vez que han desaparecido la mielosupresión y la toxicidad oral de la profilaxis del SNC. El mantenimiento puede administrarse en un pulso o de manera

continua. Aunque, por lo general, después de alcanzar la remisión no es necesario alopurinol, la dosis de 6-mercaptopurina debe reducirse un 75 % cuando se administra simultáneamente con alopurinol.

d. El **mantenimiento en pulsos** es una tanda de 8 semanas que comprende tres tandas de metotrexato y 6-mercaptopurina administrados cada 2 semanas, seguidos de un pulso de 2 semanas de vincris-tina y prednisona.

- Metotrexato, 7,5 mg/m^2 v.o. los días 1 a 5 durante las semanas 1, 3 y 5 *y*
- 6-Mercaptopurina, 200 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 5 durante las semanas 1, 3 y 5 *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. el día 1 durante las semanas 7 y 8 *y*
- Prednisona, 40 mg/m^2 v.o. los días 1 a 7 durante las semanas 7 y 8.

El metotrexato oral debe tomarse en una dosis única diaria porque el fraccionamiento de la dosis diaria aumenta la mucositis de manera considerable. Son necesarias aproximadamente tres dosis de metotrexato intratecal una vez que se ha iniciado el tratamiento de mantenimiento. La pauta debe coordinarse de tal modo que el metotrexato intratecal se administre el día 1 de los 5 días programados de metotrexato oral. Los días que se administra metotrexato intratecal, no se administra metotrexato oral. El tratamiento de mantenimiento en pulsos dura 3 años.

Hay que ajustar la dosis a la toxicidad hematológica del metotrexato y la 6-mercaptopurina basándose en el número de células sanguíneas obtenido antes de iniciar cada tanda.

Dosis	ANC (/µl)	Trombocitos (/µl)
100 %	≥ 2 000	≥ 100 000
75 %	1 500-1 999	75 000-99 999
50 %	1 000-1 499	50 000-74 999
0 %	< 1 000	< 50 000

e. La **intensificación** con citarabina y daunorubicina administradas según las pautas «7 + 3» y «5 + 2» no mejoran la duración de la remisión ni la SG en comparación con el mantenimiento en pulsos en los ensayos clínicos aleatorizados.

4. Hiper-CVAD

a. Tandas impares (1, 3, 5 y 7)

- Ciclofosfamida, 300 mg/m^2 i.v. cada 12 h los días 1 a 3 *y*
- Mesna, 600 (mg/m^2)/día en infusión continua los días 1 a 3 *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. los días 4 y 11 *y*
- Doxorubicina, 50 mg/m^2 i.v. el día 4 *y*
- Dexametasona, 40 mg/día los días 1 a 4 y los días 11 a 14.
- *Tratamiento intratecal:* metotrexato, 12 mg el día 2 de cada tanda *y*
- Citarabina, 100 mg el día 7 de cada tanda (si hay leucemia del SNC, aumentar la frecuencia de administración a dos veces por semana hasta que se normalice el número de células en el LCR).

b. Tandas pares (2, 4, 6 y 8)

- Metotrexato, 1 g/m^2 i.v. durante 24 h el día 1 *y*
- Ácido folínico, 50 mg i.v. para empezar 12 h después del metotrexato; luego, 15 mg i.v. cada 6 h hasta que el metotrexato sérico sea inferior a 1×10^{-8} M *y*
- Citarabina, 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 1 h cada 12 h × 4 dosis los días 2 y 3 (reducir la dosis de citarabina a 1 g/m^2 para los mayores de 60 años) *y*
- *Tratamiento intratecal:* metotrexato, 12 mg el día 2 de cada tanda *y*
- Citarabina, 100 mg el día 7 de cada tanda (si hay leucemia del SNC, aumentar la frecuencia de administración a dos veces por semana hasta que se normalice el número de células en el LCR).

c. Tratamiento de mantenimiento durante 2 años.

- 6-Mercaptopurina, 50 mg v.o. dos veces al día *y*
- Metotrexato, 20 mg/m^2/semana v.o.

5. R-hiper-CVAD (LLA CD20+)

- Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. durante 2 h a 6 h los días 1 y 11 de las tandas impares y los días 2 y 8 de las tandas pares; ocho dosis en total durante los primeros cuatro tandas.

E. LLA de linfocitos B maduros (Burkitt)

La LLA de linfocitos B maduros es una enfermedad poco común que representa del 2 % al 4 % de los casos de LLA del adulto y está asociada al síndrome provocado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las células leucémicas se caracterizan por una morfología FAB-L3, por la expresión de inmunoglobulinas de superficie monoclonales y por la presencia de translocaciones cromosómicas no aleatorizadas específicas: t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(q12;q24), t(8;22)(q24;q11). El cuadro clínico habitual incluye afectación frecuente del SNC, linfadenopatía, esplenomegalia y concentración sérica elevada de LDH. Antes, los resultados del tratamiento de la LLA-B tanto en el niño como en el adulto eran malos, con una tasa de RC de aproximadamente el 35 % y una supervivencia sin leucemia (SSL) a largo plazo inferior al 10 %. Los estudios infantiles actuales diseñados específicamente para la LLA-B, que utilizan quimioterapia sistémica en dosis intensivas más breve y profilaxis/tratamiento precoz del SNC, han aumentado en gran medida la tasa de RC hasta cerca del 90 % y la SSE hasta el 50 % al 87 %.

Utilizando estas estrategias terapéuticas infantiles como plantilla, los ensayos clínicos realizados en adultos jóvenes han demostrado unas tasas de supervivencia a largo plazo del 70 % al 80 %. El grupo alemán BFM comunicó un aumento de la tasa de RC del 44 % al 74 %, la probabilidad de SSE del 0 % al 71 % y la SG del 0 % al 51 % cuando el tratamiento intensivo se comparó con las pautas habituales de la LLA.

La pauta hiper-CVAD produjo una tasa de RC del 90 % con una tasa de curación del 70 % en los pacientes menores de 60 años y una tasa de RC del 67 % con una tasa de curación de sólo el 15 % en los pacientes ancianos.

La adición del anticuerpo anti-CD20 rituximab a la pauta hiper-CVAD generó

una RC en el 86 % de los pacientes, con una SG, una SSA y una SSE a los 3 años del 89 %, 80 % y 88 %, respectivamente. Nueve pacientes ancianos consiguieron una RC con una tasa de SG a los 3 años del 89 % (un paciente murió por una infección durante la RC).

El tratamiento hiper-CVAD en asociación con una pauta de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) en los pacientes infectados por el VIH se tradujo en una tasa de RC del 92 %, con una supervivencia superior al 50 % a los 2 años del diagnóstico. Aparentemente el resultado era mejor en los pacientes que recibieron TARGA al inicio del tratamiento.

Se recomienda la prueba del VIH, la profilaxis del SNC y el tratamiento hiper-CVAD para todos los adultos con LLA de linfocitos B maduros.

F. Enfermedad residual mínima en la LLA

El objetivo del tratamiento de inducción en la LLA consiste en reducir la población de células leucémicas de 10^{12} células a una cifra por debajo del nivel citológicamente detectable de 10^{9} células. Con esta cifra, persiste una carga considerable de células leucémicas (es decir, ERM) y los pacientes sufren una recidiva al cabo de unos meses si no reciben tratamiento posterior. Pueden emplearse distintas técnicas, como la citometría de flujo y la PCR, utilizando los transcritos de fusión resultantes de las anomalías cromosómicas o las regiones de unión específicas del paciente de los genes reordenados del receptor de los linfocitos T (TCR) y las Ig, para detectar aproximadamente de 1 a 5 hemoblastos/100 000 células nucleadas.

Existe una correlación importante entre la presencia de ERM y la recidiva precoz de la enfermedad, especialmente con una cifra superior a 10^{-2} hemoblastos residuales por 2×10^{-5} linfocitos y monocitos de la médula ósea justo después de la remisión de la enfermedad o una cifra superior a 10^{-3} posteriormente.

Aunque los adultos tienen unas cifras de ERM más elevadas una vez finalizada la inducción y el riesgo de recivida en presencia de unas cifras bajas de ERM, es más alto que en los niños, la evaluación continua de la ERM en varios momentos también fue pronóstica en los adultos. El German Multicenter Study for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia realizó hasta nueve controles prospectivos en 196 pacientes con LLA de riesgo normal durante el primer año de tratamiento mediante PCR cuantitativa. A partir de la persistencia de la ERM con el tiempo, se identificaron tres grupos de riesgo con un riesgo de recidiva a los 3 años que oscilaba entre el 0 % (grupo de bajo riesgo) y el 94 % (grupo de alto riesgo).

G. Enfermedad del SNC

Aunque la enfermedad del SNC es infrecuente en el momento del diagnóstico (menos del 10 %), si no se administra tratamiento dirigido al SNC, del 50 % al 75 % de los pacientes presentará enfermedad del SNC. Por tanto, la profilaxis es un componente imprescindible del tratamiento de la LLA, ya que se ha demostrado claramente que reduce la incidencia de enfermedad del SNC.

1. **Principios del diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad del SNC**
   - Realizar una punción lumbar (PL) diagnóstica una vez que los hemoblastos se hayan eliminado de la sangre periférica (para impedir la

contaminación del SNC en el caso de una PL traumática). La primera dosis de quimioterapia intratecal podría administrarse al mismo tiempo.

- La presencia de linfoblastos en el LCR (5 linfocitos/ml y hemoblastos en la fórmula leucocitaria o cualquier linfoblasto en el LCR) suele significar que hay enfermedad del SNC.
- En los pacientes que presentan síntomas clínicos de afección del SNC, como cefalea, obnubilación y parálisis de los nervios craneales (en concreto, el nervio *abducens*), está justificado realizar de forma inmediata una prueba de imagen del SNC y una PL, porque el mejor momento para tratar la disfunción neurológica son las primeras 24 h. La meningitis infecciosa también tiene que excluirse en el hospedador inmunodeficiente.
- Considerar la posibilidad de colocar un reservorio de Ommaya en los pacientes con diagnóstico de afectación del SNC.
- Habitualmente, la recidiva aislada del SNC presagia una recidiva de la médula ósea si no se modifica el tratamiento sistémico. Por tanto, la recidiva aislada del SNC suele tratarse con quimioterapia de reinducción sistémica y quimioterapia intratecal, seguidas de radioterapia craneal.

  Según el protocolo, la profilaxis del SNC comprende quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y corticoesteroides; quimioterapia sistémica en altas dosis con metotrexato, citarabina, l-asparragi-nasa y radioterapia craneoespinal, o una combinación de estas. Ninguna de las asociaciones ha demostrado categóricamente ser mejor que las demás. El papel de la radioterapia suscita polémica debido a las importantes complicaciones neurológicas, como las crisis epilépticas, el deterioro intelectual y cognitivo, la demencia y la aparición de segundos tumores del SNC. Además, la mayoría de las pautas de quimioterapia ahora utilizan CAD, metotrexato en altas dosis o ambos.

  En el adulto, las características que se correlacionan con el alto riesgo de padecer enfermedad del SNC comprenden la LLA de linfocitos B maduros, una concentración sérica de LDH superior a 600 μ/l y un índice de proliferación inferior al 14 % (% fase S y fase G_2M).

2. Las **pautas que se utilizan habitualmente para la profilaxis del SNC** comprenden:

- Metotrexato, 12 mg/m^2 (máximo, 15 mg) diluido en solución salina sin conservantes y administrado por vía intratecal una vez por semana durante 6 semanas. Algunos investigadores también administran 10 mg de hidrocortisona succinato intratecal para evitar la aracnoiditis lumbar. Luego, el metotrexato intratecal se administra con el método de «inyección-extracción». Se inyectan 1 ml o 2 ml de la solución de metotrexato en el conducto vertebral. A continuación, se extraen de 0,5 ml a 1 ml de LCR con la misma jeringa. El proceso de inyección-extracción se repite hasta que se haya administrado todo el metotrexato. Se utiliza este método para asegurarse de que el metotrexato se administra realmente en el espacio subaracnoideo. Puede administrarse

ácido folínico (5-10 mg v.o. cada 6 h) hasta un total de cuatro a ocho dosis para mejorar la mucositis, aunque lo normal es que no sea necesario a menos que el paciente reciba metotrexato sistémico simultáneamente. Las complicaciones del tratamiento con metotrexato comprenden la aracnoiditis química y la leucoencefalopatía.

- En la pauta hiper-CVAD del M.D. Anderson se administró metotrexato por vía intratecal (12 mg el día 2, y citarabina, 100 mg el día 8) de cada uno de los ocho tandas en los pacientes de alto riesgo y de cada uno de los cuatro tandas en los pacientes de bajo riesgo.
- La radioterapia craneal con metotrexato intratecal suele iniciarse durante las 2 semanas siguientes a la obtención de la RC, cuando se administra el tratamiento de mantenimiento clásico. Habitual-mente, la radioterapia craneal se administra en la bóveda craneal (por delante del polo posterior del ojo y por detrás de C2) en fracciones de 0,2 Gy hasta un total de 18 Gy a 24 Gy. La columna vertebral no se irradia porque la mielotoxicidad limita en gran medida la capacidad para administrar más quimioterapia. Las complicaciones agudas habituales de la radioterapia incluyen estomatitis, parotiditis, alopecia, mielosupresión y cefaleas.

3. El **tratamiento de la leucemia manifiesta del SNC** se parece a la profilaxis del SNC.

- Habitualmente, se administra radioterapia craneal hasta un total de 30 Gy en fracciones de 1,5 Gy a 2 Gy.
- Se administra quimioterapia intratecal tal como se ha descrito para la profilaxis del SNC y se repite cada 3 a 4 días, realizando pruebas analíticas apropiadas con cada punción lumbar. Cuando ya no se observan hemoblastos en la preparación obtenida mediante citocentrífuga, se administran otras dos dosis de fármaco intratecal, que normalmente van seguidas de una inyección intratecal «de mantenimiento».
- Algunos investigadores recomiendan la administración simultánea o alterna de citarabina y metotrexato intratecal.
- El tratamiento sistémico con CAD 1 g/m^2 a 3 g/m^2 en infusión intravenosa durante 2 h cada 12 h también es eficaz para la leucemia del SNC. Una estrategia práctica consiste en administrar quimioterapia intratecal hasta el inicio de la CAD. Luego, puede administrarse más tratamiento intratecal basándose en los resultados de los análisis de LCR realizados tras la finalización del tratamiento con CAD.
- Una formulación de liberación lenta de citarabina que mantiene las concentraciones citotóxicas durante aproximadamente 14 días ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la meningitis linfomatosa y los tumores sólidos y está evaluándose en la leucemia aguda.

H. LLA en el anciano

Los avances terapéuticos y la mejora de los resultados se ha producido especialmente en los niños y los adultos jóvenes con LLA, no así en los ancianos con LLA. Las razones podrían ser diferencias biológicas fundamentales en el

espectro de la LLA en esta población de pacientes, la presencia de enfermedades médicas concurrentes y la menor capacidad para tolerar la quimioterapia intensiva. Además, con frecuencia se ha excluido a los ancianos de los ensayos clínicos. La correlación entre la edad y el resultado ha quedado bien demostrada en los pacientes con LLA tratados en los cinco estudios secuenciales del CALGB. Las tasas de RC de los pacientes menores de 30 años, de entre 30 y 59 años y mayores de 59 años fueron del 90 %, del 81 % y del 57 %, respectivamente. Según los datos facilitados por Hoelzer y Pagano y cols. para los pacientes mayores de 60 años tratados con quimioterapia intensiva (1990-2004), la tasa de RC media ponderada fue del 56 %; el 23 % murió de forma prematura, y el 30 % presentó enfermedad primaria resistente al tratamiento.

En un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el uso de factores de crecimiento durante la quimioterapia para la LLA, los pacientes ancianos fueron los que más mejoraron. Por tanto, se recomienda administrar factores de crecimiento durante el tratamiento de la LLA en el anciano.

En los pacientes ancianos con LLA se utilizan protocolos de inducción basados en dosis plenas de VPD. Algunos investigadores reducen la dosis de vincristina un 50 %. Hay que plantearse el uso de las pautas MRC/ECOG y CALGB 8811 en los pacientes que se considera que pueden tolerar un tratamiento más intensivo.

La cardiopatía subyacente puede impedir el uso de una antraciclina para el tratamiento de inducción. Una pauta activa, diseñada por el ECOG, consiste en metotrexato, vincristina, asparraginasa pegilada y dexametasona (MOAD), y se administra en tandas secuenciales de 10 días (mínimo 3, máximo 5) hasta conseguir la remisión. Una vez que se ha obtenido una RC, se administran dos tandas adicionales de MOAD.

1. Inducción

- Metotrexato, 100 mg/m^2 i.v. el día 1 (aumentar un 50 % en las tandas dos y tres y un 25 % en cada tanda adicional hasta que aparezca toxicidad leve) *y*
- Vincristina, 2 mg i.v. el día 2 *y*
- L-asparraginasa, 500 UI/kg (18 500 UI/m^2) en infusión intravenosa el día 2 *y*
- Dexametasona, 6 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 10.

2. El tratamiento de **consolidación** se repite cada 10 días durante seis tandas.

- Metotrexato (última dosis de inducción) i.v. el día 1 *y*
- L-asparraginasa, 500 UI/kg (18 500 UI/m^2) en infusión i.v. el día 2.

3. La **citorreducción** empieza el día 30 de la última tanda de consolidación de metotrexato y L-asparraginasa. El tratamiento citorreductor se administra mensualmente durante 12 meses.

- Vincristina, 2 mg i.v. el día 1, 30 min antes del metotrexato *y*
- Metotrexato, 100 mg/kg (3,7 g/m^2) en infusión intravenosa durante 6 h el día 1 *y*
- Ácido folínico, 5 mg/kg (185 mg/m^2) fraccionados en doce dosis 2 h después de la infusión de metotrexato los días 1 a 3 *y*

- Dexametasona, 6 (mg/m^2)/día v.o. los días 2 a 6.

4. El **mantenimiento** empieza el día 30 de la última tanda de citorreducción. Se repite mensualmente hasta la recidiva.

- Vincristina, 2 mg i.v. el día 1 *y*
- Dexametasona, 6 (mg/m^2)/día v.o. los días 1 a 5 *y*
- Metotrexato, 15 mg/m^2 v.o. al mes *y*
- 6-Mercaptopurina, 100 mg/m^2 v.o. al día.

I. Tratamiento de la LLA Ph1+

1. Generalidades. Antes de la aparición de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), pese a que los pacientes con LLA Ph1+ tenían unas tasas de RC sólo ligeramente inferiores (60-80 %) a las de los pacientes con enfermedad con cromosoma Filadelfia negativo (Ph1-), la SSE a largo plazo era nefasta (inferior al 10 %), y el aloTH era la única modalidad terapéutica que ofrecía una SSE justificada. El ensayo clínico internacional MRCUKALLXII/ECOG2993 de la LLA comparó los resultados de pacientes con LLA Ph+ tratados con aloTH de hermano compatible, aloTH de donante no emparentado compatible, autoTH y quimioterapia de consolidación/tratamiento. La TR a los 5 años fue más baja en el grupo de aloTH (29 %) que en el grupo de autoTH/quimioterapia (81 %), mientras que las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 43 % y el 19 %, respectivamente. Como es lógico, la MRT fue más alta en los pacientes que recibieron un aloTH: 43 % para el aloTH de donante no emparentado compatible, 37 % para el aloTH de hermano compatible, 14 % para el autoTH y 8 % para la quimioterapia.

No obstante, la introducción de los ITC en la práctica clínica mejoró las opciones y los resultados de los pacientes con LLA Ph+.

En ensayos clínicos de fase I y II se ha demostrado que el mesilato de imatinib, un potente inhibidor selectivo de la tirosina cinasa bcr-abl, posee una actividad considerable (RC, 20-58 %), aunque no prolongada (42-123 días), en los pacientes con LLA Ph+ recidivante y resistente al tratamiento. La administración de imatinib a 20 pacientes que recayeron tras recibir el aloTH generó una RC en el 55 %. La monoterapia con imatinib en pacientes sin tratamiento anterior se tradujo en una tasa de RC de alrededor del 95 %, sin la toxicidad asociada de la quimioterapia. La incorporación del imatinib a la quimioterapia hiper-CVAD de primera línea se asocia a unas tasas de RC hematológica sistemáticamente superiores al 90 % y unas tasas de respuesta molecular superiores al 50 %. La administración concurrente de imatinib y quimioterapia se traduce en una mayor eficacia antileucémica que la administración secuencial.

El dasatinib, un inhibidor de cinasas oral de segunda generación que actúa selectivamente sobre las cinasas bcr-abl y SRC, demostró una actividad considerable en la LLA Ph+ resistente al imatinib. En un estudio reciente, el 70 % (7 de 10) de los pacientes con LLA Ph+ y leucemia mieloide crónica en crisis hemoblástica linfocítica tuvieron una respuesta hematológica mayor con el dasatinib. Los estudios iniciales de dasatinib y quimioterapia realizados en pacientes con LLA Ph+ no tratada revelaron una rápida eliminación de los hemoblastos de la médula ósea y la enfermedad residual con unos efectos

secundarios razonables.

El nilotinib es un nuevo ITC oral derivado de la aminopirimidina que parece poseer cierta actividad en la LLA Ph+ resistente al imatinib. Uno de 10 pacientes con LLA Ph+ recidivante (recidiva hematológica) tuvo una respuesta hematológica parcial y 1 de 3 pacientes con LLA Ph+ en recidiva molecular alcanzó la remisión molecular completa.

Pese a las altas tasas de remisión y la SSE favorable, el resultado a largo plazo de los ITC con o sin quimioterapia todavía está por definir. Los autores suelen realizar un aloTH en los pacientes que obtienen unas respuestas satisfactorias.

2. Recomendaciones para la LLA Ph+

- Quimioterapia hiper-CVAD con 600 mg de imatinib administrados a diario durante 14 días con cada tanda, o con la tanda de inducción y luego continuamente; si se tolera, la dosis puede aumentarse a 800 mg para el tratamiento de mantenimiento indefinido si no es posible realizar un aloTH.
- Quimioterapia hiper-CVAD con 100 mg de dasatinib administrados durante 14 días con cada tanda, seguidas de tratamiento de mantenimiento con 100 mg de dasatinib con vincristina y prednisona durante 2 años si no es posible realizar un aloTH.
- Para los pacientes que cumplen los requisitos, el aloTH sigue siendo un objetivo terapéutico.
- El papel de los ITC tras el trasplante aún tiene que determinarse.
- Los ITC asociados a tratamiento de baja intensidad (vincristina, corticoesteroides) tienen efectos beneficiosos en los pacientes ancianos y de salud delicada que no son candidatos a un tratamiento más intensivo y que tienen un mayor riesgo de mortalidad por inducción y muerte en RC. Por ejemplo, en el estudio GIMEMA LAL201B se administraron 800 mg de imatinib con 40 (mg/m^2)/día de prednisona durante 45 días.

J. Tratamiento de último recurso para la LLA

Aunque normalmente puede conseguirse una segunda remisión en el 10 % al 50 % de los adultos con LLA, suele ser breve (6-7 meses). Si puede conseguirse, hay que evaluar a los pacientes apropiados con LLA recidivante para un posible aloTH. Los tratamientos de último recurso suelen reflejar la variación de las asociaciones de fármacos que se utilizan en los protocolos de primera elección, entre ellas, las asociaciones de vincris-tina, corticoesteroides y antraciclinas; las asociaciones de metotrexato y L-asparraginasa, y las pautas que contienen CAD. Constantemente se incorporan nuevos fármacos a las pautas de último recurso. Ninguno de los programas utilizados para la recidiva es claramente superior a los demás y cualquier diferencia percibida quizá sea atribuible a los sesgos habituales de la selección de los estudios.

- La quimioterapia con vincristina, doxorubicina y dexametasona se traduce en unas tasas de RC del 39 %, una mediana de duración de la RC de 7 meses y una mediana de supervivencia de 6 meses; la SSE a los 2 años fue del 20 % y la SG, del 8 %.
- La pauta «7 + 3» (citarabina y daunorubicina), tal como se utiliza para la

inducción de la LMA, posee actividad en la LLA. Pueden añadirse vincristina y prednisona.

- Se administran etopósido y citarabina cada 3 semanas durante un total de tres tandas hasta alcanzar la hipoplasia de la médula ósea y la remisión. Luego, la pauta se repite mensualmente hasta la recidiva.
  - Etopósido, 60 mg/m^2 i.v. cada 12 h los días 1 a 5 *y*
  - Citarabina, 100 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida cada 12 h los días 1 a 5.
- Se ha comunicado que las pautas basadas en la CAD producen unas tasas de RC en el 17 % al 70 % de los pacientes. La CAD como monoterapia posee una actividad moderada en la LLA, con una tasa de RC de aproximadamente el 34 % y una mediana de duración de la remisión de 3,6 meses. La adición de idarubicina o mitoxantrona aumenta la tasa de respuesta al 60 %, pero la mediana de duración de la respuesta es de 3,4 meses.
- La citarabina y la fludarabina constituyen una asociación activa no cardiotóxica. La mediana de duración de la respuesta es de 5,5 meses. La neurotoxicidad es baja. Puede administrarse una segunda tanda a las 3 semanas si fuera necesario.
  - Inducción.
    - Citarabina, 1 (g/m^2)/día i.v. durante 2 h los días 1 a 6 *y*
    - Fludarabina, 30 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min 4 h antes de la citarabina los días 2 a 6.
  - El tratamiento de consolidación se administra mensualmente durante dos a tres tandas.
    - Citarabina, 1 (g/m^2)/día i.v. durante 2 h los días 1 a 4 *y*
    - Fludarabina, 30 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min 4 h antes de la citarabina los días 1 a 4.
  - Mantenimiento.
    - 6-Mercaptopurina, 50 mg v.o. dos veces al día *y*
    - Metotrexato, 20 (mg/m^2)/semana v.o.
- FLAG-IDA generó una tasa de RC del 39 % en los pacientes con LLA recidivante/resistente al tratamiento. Los pacientes que respondieron recibieron una segunda tanda seguida de un aloTH y alcanzaron una SSE de 6 meses (3-38 meses) y una SG de 9 meses (7-38 meses).
  - Fludarabina, 30 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 5 *y*
  - Citarabina, 2 (g/m^2)/día i.v. durante 4 h los días 1 a 3 *y*
  - Idarubicina, 10 (mg/m^2)/día los días 1 a 3 *y*
  - G-CSF 5 µg/kg s.c. 24 h después de la finalización de la quimioterapia y hasta la recuperación de los neutrófilos.
- La quimioterapia hiper-CVAD (v. apartado VIII.H.4) alcanza unas tasas de RC parecidas a las de una asociación de CAD, mitoxantrona y GMCSF (44 % frente a 30 %); no obstante, la supervivencia es mejor.
- MOAD (v. apartado VII.H).
- La L-asparraginasa se ha administrado en asociación con el metotrexato, las antraciclinas, los alcaloides de la vinca y la prednisona, con unas TR que

oscilan entre el 33 % y el 79 % y una mediana de SSE de 3 a 6 meses. La administración secuencial de metotrexato y la L-asparragi-nasa se tradujo en estomatitis importante (efecto secundario limitante de la dosis); el 23 % de los pacientes tratados sufrió reacciones alérgicas a la L-asparraginasa.

- **Inducción.**
  - Metotrexato, 50 mg/m^2 a 80 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
  - L-asparraginasa, 20 000 UI/m^2 i.v. 3 h después del metotrexato el día 1, *seguida de*
  - Metotrexato, 120 mg/m^2 i.v. el día 8 *y*
  - L-asparraginasa, 20 000 UI/m^2 i.v. el día 9.
  - Repetir las dosis de metotrexato y L-asparraginasa de los días 8 y 9 cada 7 a 14 días hasta conseguir la remisión.
- El tratamiento de **mantenimiento** se repite cada 2 semanas.
  - Metotrexato, 10 mg/m^2 a 40 mg/m^2 i.v. el día 1 *y*
  - L-asparraginasa, 10 000 UI/m^2 i.v. el día 1.

K. Estrategias novedosas y en fase de investigación para el tratamiento de la LLA

Es poco probable que la alteración de la secuencia de los antineoplásicos actualmente disponibles o el aumento de su intensidad produzca una mejora cualitativa del resultado de los adultos que padecen LLA. Se están evaluando varias estrategias experimentales en ensayos clínicos (tabla 18-15). Una de ellas es la nelarabina, un profármaco soluble de la 9-β-D-arabinofuranosilguanina que posee actividad en los tumores malignos linfáticos de linfocitos T y que fue aprobado por la FDA para esta indicación en 2005. Se han alcanzado unas tasas de respuesta del 33 % y el 41 % en un grupo de 121 niños y 39 adultos con leucemia/linfoma de linfocitos T. La mediana de SG fue de 20 semanas en los adultos. La neurotoxicidad es un efecto secundario muy importante de la nelarabina y depende tanto de la dosis como de la pauta; puede reducirse mediante la administración a días alternos en lugar de cada día. La clofarabina, otro análogo nucleosídico, ha obtenido la aprobación de la FDA para los niños con LLA en que han fracasado como mínimo dos pautas de inducción anteriores. Están realizándose estudios de este fármaco solo o en asociación (p. ej., con ciclofosfamida).

TABLA 18-15 Algunos de los fármacos experimentales en evaluación para el tratamiento de la LLA

Anticuerpos monoclonales
Anti-CD20 (rituximab)
Anti-CD20 (ofatumumab)
Inmunotoxina anti-CD22 (CAT-3888)
Anti-CD52 (alemtuzumab)
Anti-CD33 (gemtuzumab ozogamicina)
Anti-CD7 (+ ricina)
AcMo IgM humano (MoAb216)

Inhibidores de la farnesil transferasa
R11577
Sch66336

Inhibidores de la tirosina cinasa
Mesilato de imatinib
Dasatinib
Nilotinib
Inhibidores de la farnesil transferasa

Análogos nucleosídicos
Nelarabina (linfocitos T)
Clofarabina
Forodesina

Compuestos liposómicos y pegilados
Vincristina liposómica
Doxorubicina liposómica
Anamicina liposómica
Citarabina liposómica
Asparraginasa pegilada

Antifolatos
Pemetrexed

Inhibidores de la ADN metiltransferasa e inhibidores de la histona desacetilasa
LBH589
PDX101
Azacitidina
Decitabina

Inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos
RAD001

Desestabilizadores de microtúbulos
ENMD-1189

Inhibidores de FLT-3
Lestaurtinib
Midostaurina
Tandutinib
Sunitinib

Blinatumomab (recluta linfocitos T)

L. Trasplante de hemocitoblastos en la LLA

1. **AutoTH.** A partir de los datos de los pequeños ensayos clínicos publicados hasta la fecha y los del ensayo MRCUKALLXII/ECOG2993 de la LLA, parece que el autoTH no ofrece ninguna ventaja frente a la quimioterapia para los pacientes en primera remisión, debido a las elevadas tasas de recidiva.
2. **AloTH.** La selección de pacientes y el momento óptimos para el aloTH todavía no están resueltos. Los pacientes que reciben un TH de hermano compatible en la primera RC alcanzan una tasa de supervivencia del 50 % (20-81 %). Aunque el aloTH para los pacientes de alto riesgo en primera RC se ha aceptado de manera generalizada, los datos recientes del ensayo clínico internacional MRCUKALLXII/ECOG2993 de la LLA sugieren que esa ventaja podría haberse sobreestimado, en particular debido a la elevada mortalidad, pero el beneficio del TH podría ampliarse a los pacientes de riesgo normal. Esto contrasta con los estudios anteriores, que no han demostrado una ventaja del aloTH en comparación con la quimioterapia habitual para los pacientes con

LLA sin factores de alto riesgo en la primera RC. No obstante, muchos de estos ensayos clínicos incluyeron un número insuficiente de pacientes, utilizaron unos criterios de selección variados o no permitieron la realización de comparaciones prospectivas directas.

Según los datos reunidos por el Bone Marrow Transplantation Registry, la SSE a los 9 años no fue diferente para los pacientes tratados con quimioterapia y aloTH (32 % frente a 34 %). La elevada MRT en el grupo de TH fue el principal motivo del mal resultado, mientas que la tasa de recidiva fue del doble en el grupo de quimioterapia (66 % frente a 30 %).

Un amplio ensayo clínico multicéntrico francés (LALA87), que comparó el aloTH con la quimioterapia o el autoTH en la primera RC, demostró la ventaja del aloTH en los pacientes de alto riesgo con LLA. Aunque la SG a los 5 años para todos los grupos de riesgo juntos no fue significativamente diferente (48 % frente a 35 %; $p = 0,08$) para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, tanto la SG a los 5 años (44 % frente a 22 %) como la SSE (39 % frente a 14 %) fueron mucho mejores con el aloTH. De modo parecido, la SG a los 10 años para el grupo de alto riesgo fue del 44 % con el aloTH y de sólo el 11 % con la quimioterapia/autoTH; en la población de riesgo normal, las cifras correspondientes fueron del 49 % y el 39 % ($p = 0,6$), respectivamente.

Los datos prospectivos generados a partir del ensayo clínico inter-nacional MRCUKALLXII/ECOG2993 de la LLA, que incluyó a 1929 pacientes de 15 a 59 años, permitieron a los pacientes con hermanos HLA compatibles recibir un aloTH; el resto fue aleatorizado a recibir un autoTH o quimioterapia. Los resultados pueden resumirse así: *1)* para el conjunto de los pacientes, la tasa de RC fue del 90 % y la SG a los 5 años fue del 43 %; *2)* la SG a los 5 años fue del 53 % para los pacientes con enfermedad Ph1- tratados con aloTH de hermano compatible y del 45 % para la cohorte conjunta de autoTH y quimioterapia de consolidación; *3)* la supervivencia a los 5 años para el grupo de riesgo normal (definido como Ph1-, edad < 36 años, tiempo hasta la RC < 4 semanas y cifra de leucocitos < 300 000/µl para el linaje de linfocitos B y < 10 000/µl para el linaje de linfocitos T) fue superior para los pacientes que tenían un donante frente a los que no lo tenían (62 % frente a 52 %; $p = 0,02$); *4)* la tasa de supervivencia a los 5 años para los pacientes de alto riesgo no difirió mucho, basándose en si los pacientes tenían o no un donante (41 % frente a 35 %, $p = 0,2$; la toxicidad relacionada con el trasplante anuló el efecto de una reducción en la tasa de recidiva), y *5)* la quimioterapia tras la remisión generó una SSA y una SG superiores en comparación con el autoTH ($p = 0,02$ y $p = 0,03$, respectivamente).

Pese al elevado riesgo de toxicidad inicial, hay que considerar el aloTH de hermano compatible en la mayoría de los pacientes con LLA en primera RC que presentan una enfermedad de riesgo normal.

Dado que menos del 30 % de los pacientes apropiados con LLA tiene un hermano HLA compatible (HC), se han realizado estudios exhaustivos destinados a mejorar el resultado de los trasplantes de otras fuentes de donantes, entre ellas donantes emparentados parcialmente compatibles, DNEC y SCU. Un ensayo clínico publicado hace poco comparó los resultados del autoTH y el TH de DNEC

en 260 pacientes con LLA en primera y segunda RC. Aunque la MRT fue mayor y el riesgo de recidiva fue menor en los receptores de un TH de DNEC, las tasas de SSL y SG a los 5 años fueron parecidas (37 % frente a 39 % y 38 % frente 39 %, respectivamente). En otros estudios se observó una tendencia parecida hacia unos resultados comparables con el trasplante de DNEC y HC. Un análisis retrospectivo reciente de 623 pacientes con LLA que recibieron un TH de fuente autóloga (n = 209), de HC (n = 245), de donante no emparentado (n = 100) y de SCU (n = 69) demostró una SG, una SSL y una TR a los 5 años del 29 %, 26 % y 43 %, respectivamente. La MRT a los 2 años fue del 28 %. Los trasplantes de donante no emparentado no compatible dieron lugar a una mayor MRT (riesgo relativo, 2,2; p < 0,01) y una menor SG (riesgo relativo, 1,5; p = 0,05) que el TH de HC y SCU. El autotrasplante dio lugar a una tasa de recidiva mucho mayor (68 %; p < 0,01) y una baja tasa de SSL (14 %; p = 0,01). El TH en la primera RC produjo unos resultados mucho mejores que el TH posterior. Con fuentes de donantes emparentados, DNEC y SCU, la SSL a los 5 años fue del 40 %, 42 % y 49 %, respectivamente, mientras que la tasa de recidiva fue del 31 %, 17 % y 27 %, respectivamente. Los autores concluyeron que el aloTH, no el autoTH, se traduce en una SSL duradera. Además, el TH de SCU llevó a un resultado parecido al del TH de HC o DNEC.

En los últimos años, se han publicado los resultados del aloTH con AIR en pequeñas series de pacientes. La baja MRT y una SG a los 3 años de hasta el 30 % sugieren que el TH con AIR es una modalidad terapéutica viable en determinados pacientes que no son candidatos a un TH con acondicionamiento habitual.

A partir de los datos disponibles, se recomienda el uso del TH de HC y de otras fuentes para los pacientes con enfermedad Ph1+ en primera RC que están en buena forma física, además de los pacientes con enfermedad recidivante en segunda remisión. Para los pacientes con en fermedad Ph1+ sin un donante adecuado, los autores recomiendan continuar con la quimioterapia de consolidación intensiva acompañada de ITC y seguida de quimioterapia de mantenimiento con ITC.

Lecturas recomendadas

Leucemia linfocítica aguda

Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002;99:863–871.

Bachanova V, Verneris MR, DeFor T, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood.* 2009;113(13): 2902–2905.

Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood.* 2009;113(18):4153–4162.

Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(3):1116–1123.

Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-

leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood.* 2001;97:1572–1577.
Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007;109(8):3207–3213.
Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344:1038–1042.
Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008;111(4):1827–1833.
Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1997;11:2039–2044.
Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 1995;85:2025–2037.
Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20:2464–2471.
Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood.* 2005;105(9):3434–3441.
Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007;109(8):3189–3197.
Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20:1094–1104.
Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall R, Harrison G. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1997;96:601–610.
Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood.* 2008;112(5):1646–1654.
Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood.* 1999;93:3983–3993.

Leucemia mieloide aguda

Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998;58:4173–4179.

Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4791–4797.

Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):61–69.

Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002;100(13):4325–4336.

Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute mye loid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol.* 1999;17:3767–3675.

Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1998;339:1649–1656.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223–232.

Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1249–1259.

Gardin C, Turlure P. Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood.* 2007;109(12):5129–5135.

Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001;98:1312–1320.

Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood.* 1998;92:2322–2333.

Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235–1248.

Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1994;331: 896–903.

Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood.* 2002;99:3517–3523.
Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33- positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2001;19:3244–3254.
Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96:4075– 4083.
Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1996;88:2841–2851.
Thomas X, Raffoux E, Botton S, et al. Effect of priming with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in younger adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a trial by the Acute Leukemia French Association (ALFA) Group. *Leukemia.* 2007;21(3):453–461.
Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937–951.

Leucemia promielocítica aguda

Adès L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood.* 2008;111(3):1078–1084.
Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood.* 2007;110(1):59–66.
Camacho LH, Soignet SL, Chanel S, et al. Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol.* 2000;18:2620–2625.
Esteve J, Escoda L, Martín G, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia.* 2007;21(3):446–452.
Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood.* 1999;94:1192–1200.
de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood.* 2008;111(7):3395–3402.
Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients

with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood.* 2000;95: 90–95.

19 Leucemias crónicas

Khaled el-Shami y Bruce D. Cheson

Tradicionalmente, las leucemias crónicas se han clasificado en un mismo grupo para destacar sus diferencias respecto a las leucemias agresivas agudas. A grandes rasgos, las leucemias crónicas pueden dividirse entre las que se originan a partir de linfocitos maduros y las que se originan a partir de hemocitoblastos o cualquiera de sus progenitores no linfocíticos. El rasgo unificador de las leucemias crónicas es la maduración inicial relativamente normal de los descendientes del clon neoplásico. La hematopoyesis maligna es eficaz y en un principio se traduce en un aumento de las cifras de células de aspecto maduro en la sangre periférica y la médula ósea que presentan pocas anomalías morfológicas. No obstante, funcionalmente, tanto las células de la leucemia mieloide crónica (LMC) como las células de la leucemia linfocítica crónica (LLC) son menos competentes que sus homólogas no leucémicas. El aspecto morfológico relativamente normal contrasta de forma notable con las leucemias agudas, en las que el rasgo distintivo de la enfermedad es la detención de la maduración, con la consiguiente insuficiencia de la médula ósea. Sin embargo, las leucemias crónicas tienen una biología y una evolución natural heterogéneas y pueden evolucionar a fases agresivas y difíciles de tratar, con una hematopoyesis ineficaz que se traduce en insuficiencia de la médula ósea e infiltración orgánica progresivas.

I. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La LMC es una neoplasia maligna relativamente infrecuente, que representa el 15 % de las leucemias del adulto en Estados Unidos. Su incidencia anual es de 1,5 casos por cada 100 000 habitantes, con un ligero predominio masculino. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 53 años. Menos del 10 % de los casos aparece en menores de 20 años. La radiación ionizante es el único factor de riesgo conocido. No se conoce ninguna predisposición genética ni preponderancia sociogeográfica.

La LMC es un trastorno clonal de los hemocitoblastos que está causado por una translocación equilibrada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11), también conocida como cromosoma Filadelfia (Ph1)]. El gen híbrido *BCR-ABL* resultante de la translocación (9;22) se ha observado en casi todos los casos de LMC y se considera patognomónico. Esta proteína de fusión BCR-ABL se traduce en una actividad de señalización de tirosina cinasa constante que actúa como mediadora de los rasgos biológicos distintivos de la LMC mediante la

activación de una vía de señalización mitógena; la alteración de la adhesión celular a la matriz extracelular; la inhibición de la apoptosis, y la activación posterior de una red complicada de vías de señalización que comprenden RAS, la proteína cinasa activada por mitógenos (Myc), la fosfatidilinositol 3-cinasa, el NF-κB, y la cinasa Janus/transductor de la señal y activador de las vías de transcripción.

La patogenia molecular en la LMC implica tres regiones de rotura diferentes en el gen *BCR,* que se traducen en fenotipos distintos de la enfermedad. Más del 90 % de los pacientes con LMC expresa la oncoproteína de 210 kDa y un pequeño porcentaje expresa una oncoproteína de 185 kDa o de 230 kDa sin diferencias importantes en la evolución natural de la enfermedad.

La LMC es un proceso trifásico que comprende una fase crónica (FC) poco activa que dura varios años antes de evolucionar a una fase acelerada resistente al tratamiento y transformarse finalmente en una crisis hemoblástica (CH) parecida a una leucemia aguda, que es mortal en la mayoría de los casos. El descubrimiento en la LMC de la presencia del cromosoma Ph1 en elementos linfocíticos y eritroides, además de mieloides, avala la idea de que un fenómeno neoplásico afecta a un hemocitoblasto pluripotente.

A. Diagnóstico

Cerca del 90 % de los pacientes con LMC se presentan en la FC de la enfermedad y pueden estar completamente asintomáticos. Los síntomas, cuando están presentes, pueden incluir cansancio, dolor de huesos, pérdida de peso y molestias abdominales relacionadas con la esplenomegalia. La detección de una leucocitosis considerable (por lo general > 25×10^9/l) a causa de la neutrofilia de todas las fases de la maduración, con un «aumento pasajero» de los mielocitos (es decir, el número de mielocitos supera a los metamielocitos más maduros), la ausencia de un número significativo de hemoblastos circulantes, la basofilia absoluta, la trombocitosis frecuente y la anemia leve son factores clave en el diagnóstico inicial. Aunque los leucocitos en los pacientes con LMC son morfológicamente normales, presentan la anomalía citoquímica de una baja fosfatasa alcalina leucocítica (LAP, *leukocyte alkaline phosphatase*) o fosfatasa alcalina neutrófila cuando se cuantifica. Se cree que la baja puntuación de la LAP es consecuencia de las concentraciones relativamente bajas de factor estimulante de colonias de granulocitos y es útil para diferenciar la LMC de una leucocitosis reactiva o una «reacción leucemoide», que por lo general se debe a una infección, en que la puntuación suele ser normal o estar elevada. Otras características analíticas menos específicas comprenden el aumento de las concentraciones de elastasa, lactato deshidrogenasa, vitamina B_{12} (como consecuencia de la producción de la proteína fijadora de B_{12} haptocorrina por los leucocitos) y ácido úrico. Es necesaria una aspiración y biopsia de la médula ósea en todos los pacientes con posible LMC, que no sólo confirma el diagnóstico, sino que también facilita la información necesaria para estadificar la enfermedad y estratificar el riesgo. La médula ósea es siempre hipercelular, con un cociente mieloide frente a eritroide que oscila entre 10 y 30:1. En todas las fases de la maduración mieloide suele observarse un predominio mielocítico. Los megacariocitos aumentan en número y se caracterizan por ser más pequeños de lo normal. Hasta el 40 % de los pacientes presentará un

aumento de la fibrosis reticulínica, que suele correlacionarse con el grado de megacariocitosis. Normalmente, los hemoblastos representan menos del 5 % de las células de la médula ósea, y una cifra superior al 10 % indica la transformación a una fase acelerada.

Hasta el 95 % de los pacientes con LMC presenta la translocación recíproca t(9;22)(q23;11.2) que da lugar al cromosoma Ph1. El resto tiene ya sea translocaciones variantes, como translocaciones complejas que afectan a otros cromosomas, o translocaciones crípticas de 9q34 y 22q11.2 que no pueden detectarse mediante los estudios citogenéticos habituales. A estos se les califica de «Ph negativos» y tienen que someterse a un análisis mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para detectar el gen de fusión *BCR-ABL1* o a la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para detectar el ARNm del gen de fusión *BCR-ABL1*. Por tanto, las muestras de médula ósea de los pacientes con posible LMC deben examinarse mediante la cariotipificación habitual (p. ej., análisis de metafases con bandeo cromosómico de Giemsa) además de la FISH en interfase. Cabe destacar que del 10 % al 15 % de los pacientes con LMC tiene amplias deleciones que flanquean el punto de rotura en el cromosoma 9, el cromosoma 22 o ambos. Los pacientes que presentan estas deleciones tienen una menor supervivencia y tiempo hasta la progresión a la enfermedad en fase acelerada (FA) o en CH.

Aunque el Ph1 es el fenómeno desencadenante en la LMC, parece que la progresión a FA o crisis hemoblástica exige la aparición de otras alteraciones cromosómicas o moleculares no aleatorias (p. ej., la evolución clonal, que aparece en el 50 % al 80 % de los pacientes en fase acelerada y crisis hemoblástica y, si se observa durante la fase crónica, confiere un peor pronóstico). Las anomalías cariotípicas más frecuentes son la trisomía 8, trisomía 19, la duplicación del cromosoma Ph1 y el isocromosoma 17q (que provoca la deleción del gen *P53* en 17p). El acortamiento de los telómeros también se ha asociado a la evolución de la enfermedad. Se desconoce cómo contribuyen estas alteraciones cromosómicas a la pérdida de la diferenciación celular característica de los estadios avanzados de la enfermedad.

B. Clasificación

La LMC se caracteriza por tres fases evolutivas, cada una de las cuales implica un cuadro clínico y hematológico, una evolución natural y un resultado terapéutico distintos.

1. La **fase crónica** es la presentación inicial de la LMC en aproximadamente el 90 % de los pacientes. Esta fase se caracteriza por la presencia de células mieloides inmaduras en la sangre periférica e hiperplasia granulocítica importante en la médula ósea; no obstante, hay menos de un 10 % de mieloblastos presentes tanto en la sangre periférica como en la médula ósea. Con frecuencia, hay eosinofilia y basofilia absolutas (a diferencia de lo que sucede en la leucocitosis reactiva). Habitualmente, la FC tendrá una evolución poco activa de 3 a 5 años antes de progresar a la fase acelerada, incluso sin tratamiento, aunque la duración puede variar mucho.
2. La **fase acelerada** (tabla 19-1) está poco definida, pero suele caracterizarse

por la pérdida de unas cifras de leucocitos previamente controladas y evolución clonal, con la aparición de nuevas anomalías cromosómicas, además de la persistencia o reaparición del cromosoma Ph1. El recuento de células en sangre periférica pone de manifiesto uno o más de los siguientes datos: hemoblastos, 10 % o superior; basófilos, más del 20 %, o descenso de la cifra de trombocitos hasta menos de 100 000/µl, no relacionados con el tratamiento en curso. Estos datos analíticos con frecuencia se acompañan de la reaparición o el empeoramiento de síntomas como fiebre, dolor óseo y cansancio, o el empeoramiento de la esplenomegalia. La mediana de supervivencia antes del tratamiento con imatinib era de sólo 18 meses; en cambio, con el imatinib la tasa aproximada de supervivencia a los 4 años supera el 50 %.

3. La **crisis hemoblástica** (tabla 19-1) es la transformación progresiva de la LMC en leucemia aguda. Se define por el criterio de la leucemia aguda de presencia de al menos un 20 % de hemoblastos en la médula ósea. No obstante, los pacientes con un 20 % a un 29 % de hemoblastos parecen tener un mejor pronóstico que los que cumplen el antiguo criterio de más de un 30 % de hemoblastos. La mayoría de los pacientes (50-70 %) expresará un fenotipo mieloide poco diferenciado (leucemia mieloide aguda [LMA]), mientras que el resto presenta un fenotipo linfocítico (leucemia linfocítica aguda [LLA] de linfocitos pre-B) o un fenotipo indiferenciado o de linaje mixto. Los estudios recientes han identificado mutaciones en el dominio cinasa de BCR-ABL en el 30 % al 40 % de estos pacientes. Puede haber persistencia del cromosoma Ph1, incluida la presencia de cromosomas Ph1 adicionales y otras anomalías citogenéticas. Tanto en la FA como en la CH pueden aparecer masas tumorales extramedulares (cloromas). Las respuestas duraderas a las pautas de quimioterapia utilizadas para la leucemia aguda suelen ser infrecuentes y la mediana de supervivencia en esta fase es de 3 a 6 meses. La evolución a LLA en general tiene una mejor respuesta y pronóstico que la evolución a LMA. Puede haber una remisión en FC con el tratamiento cuando se erradica el clon de descendientes hemoblásticos, pero el hemocitoblasto Ph1 de la FC suele persistir. La sensibilización del linaje anómalo de los hemocitoblastos leucémicos por el factor de transcripción puede provocar variabilidad en la evolución posterior, por lo que los pacientes que consiguen la remisión de una CH mieloide pueden volver a entrar en la FC y luego recaer con una CH linfocítica (o vice-versa).

TABLA 19-1 Criterios de la OMS para el diagnóstico de la LMC en fase acelerada y crisis hemoblástica

Fase acelerada	Crisis hemoblástica
Hemoblastos 10-19 % de la cifra de leucocitos en la sangre periférica o la médula ósea	Hemoblastos ≥ 20 % en la sangre periférica o la médula ósea
Basófilos en la sangre periférica > 20 %	Proliferación hemoblástica extramedular
Trombocitopenia persistente < 100×10^9/l no relacionada con el tratamiento o trombocitosis persistente > $1\,000 \times 10^9$/l resistente al tratamiento	Focos o acúmulos extensos de hemoblastos en la biopsia de la médula ósea
Esplenomegalia o leucocitosis que empeora y es resistente al tratamiento	
Indicios citogenéticos de evolución clonal	

C. Pronóstico

La división de estas tres fases es imprecisa y alrededor del 25 % de los pacientes evoluciona directamente de la FC a la CH. Aunque es difícil prever la duración de la FC, varios factores indican un mayor riesgo de progresión, entre ellos una mayor edad, la esplenomegalia, una cifra elevada de trombocitos y unas cifras elevadas de mieloblastos, eosinófilos o basófilos en la sangre periférica. El índice pronóstico Sokal y la clasificación de Hasford utilizan una fórmula que tiene en cuenta la edad, el tamaño del bazo y el cuadro hematológico para distribuir a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto de distinto pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 76 %, el 55 % y el 25 %, respectivamente. Ambas clasificaciones se elaboraron en cohortes de pacientes que recibían interferón y hasta el momento ninguna de las dos se ha validado durante la era del imatinib, lo que limita su utilidad. Sean cuales sean las características antes del tratamiento, el mejor y más importante factor pronóstico de la supervivencia a largo plazo es la calidad de la respuesta al tratamiento según la enfermedad residual mínima (ERM), que se cuantifica mediante el grado de respuesta citogenética y molecular.

D. Tratamiento

La hidroxicarbamida es un inhibidor de la ribonucleótido reductasa que se utiliza con frecuencia para controlar el aumento de leucocitos mientras se confirma el diagnóstico de LMC. La dosis habitual de hidroxicarbamida es de 40 (mg/kg)/día. Después la dosis se ajusta según las necesidades de cada paciente para mantener la cifra de leucocitos entre 4 y 10×10^9/l. La hidroxicarbamida no reduce el porcentaje de células portadoras del cromosoma Ph y, por tanto, el riesgo de transformación a CH no varía. Su uso debe limitarse al control temporal de las manifestaciones hematológicas antes de iniciar el tratamiento definitivo. La «era del imatinib» ha revolucionado el tratamiento de la LMC, pero también ha planteado algunas incertidumbres terapéuticas.

1. El **imatinib** es una pequeña molécula inhibidora de la tirosina cinasa (ITC)

BCR-ABL. La selección e inhibición de la vía mitógena BCR-ABL con el imatinib ha dado lugar a unas cifras espectaculares de respuestas citogenéticas y moleculares, con un control prolongado de la enfermedad en la LMC. La fuente más exhaustiva de información sobre el tratamiento con imatinib para los pacientes con enfermedad en FC es el ensayo clínico IRIS. A los 7 años de seguimiento, el tratamiento con imatinib se suspendió debido a la aparición de reacciones adversas en el 5 % de los pacientes y a la ausencia de eficacia en el 15 %. El 75 % de los pacientes con respuesta citogenética completa (RCC) ha mantenido la respuesta hasta el momento. Las tasas de supervivencia sin acontecimientos (SSA), supervivencia sin progresión (SSP) y supervivencia global (SG) a los 6 años fueron del 83 %, el 93 % y el 88 %, respectivamente. Según estos resultados, se considera que 400 mg/día v.o. es la dosis inicial de referencia en la enfermedad en FC. Desde el punto de vista farmacológico, es importante mantener la dosis de imatinib por encima de 300 mg/día para alcanzar unas concentraciones plasmáticas inhibidoras eficaces. Los resultados del ensayo clínico IRIS se han reproducido en un estudio multicéntrico alemán de fase IV de la LMC, que comunicó una supervivencia global a los 5 años del 94 % y una SSA a los 2 años del 80 %. Los estudios que abordaron el aumento de la dosis de imatinib en la FC incipiente mostraron que una dosis de 800 mg se toleraba bien y se asocia a una tasa elevada de respuestas moleculares y citogenéticas, que también se consiguen más rápido con la dosis más alta. No obstante, todavía hay que determinar si esta estrategia se traduce en una ventaja o una mejora a largo plazo de la supervivencia.

2. **El imatinib sólo puede controlar el clon de LMC, no erradicarlo por completo;** por tanto, no puede curar la enfermedad. El alotrasplante de hemocitoblastos es el único tratamiento curativo para la LMC. El momento óptimo para el trasplante durante la LMC en FC sigue siendo una cuestión polémica. No obstante, está claro que el imatinib es el tratamiento inicial para la LMC en FC y que es importante vigilar estrechamente el transcrito BCR-ABL con el fin de proporcionar el mejor tratamiento al paciente con LMC.
3. **Efectos secundarios del imatinib.** En términos generales, el imatinib se tolera bien. Generalmente, los efectos secundarios son leves y comprenden náuseas, edema periférico y periorbitario, calambres musculares, diarrea, aumento de peso y cansancio. El imatinib se metaboliza a través de la vía CYP450, lo que puede provocar interacciones farmacológicas. Pueden producirse alteraciones orgánicas infrecuentes, entre ellas hepatotoxicidad, hipofosfatiemia y posible cardiotoxicidad. La mielosupresión es el efecto secundario de grado 3 a 4 más habitual, con neutrocitopenia y trombocitopenia durante los primeros meses de tratamiento. Estas alteraciones pueden tratarse con factores de crecimiento o reducciones de la dosis; no obstante, pueden exigir la suspensión temporal o permanente del fármaco.
4. La **vigilancia de la enfermedad durante el tratamiento con imatinib** se utiliza para detectar los efectos secundarios hematológicos iniciales del

tratamiento y para evaluar la respuesta continuada y definitiva de la enfermedad, con el objetivo terapéutico de alcanzar la ERM, determinada por la RCC y por una respuesta molecular equivalente a una reducción de tres unidades logarítmicas (tabla 19-2). Una estrategia razonable, que puede modificarse según las necesidades de cada paciente y cada caso, es:

1. Hemograma completo cada semana hasta que se estabilice, luego cada 4 a 6 semanas.
2. Estudio citogenético de la médula ósea en el momento del diagnóstico, al cabo de 6 y 12 meses del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, anualmente mientras dura el tratamiento.
3. RT-PCR cuantitativa en sangre periférica para detectar el ARNm de BCR-ABL en el momento del diagnóstico y cada 3 meses mientras dura el tratamiento.

El momento y el nivel de la respuesta son acontecimientos terapéuticos importantes. Cuanto antes se consiga una respuesta citogenética y molecular, más durará la respuesta definitiva. Una respuesta citogenética parcial (1-35 % de metafases Ph positivas) a los 3 a 6 meses indica una probabilidad del 80 % al 95 % de conseguir finalmente una RCC. La PCR cuantitativa en sangre periférica es el método de vigilancia de elección. Existe una correlación considerable entre la respuesta molecular a los 3 meses y la respuesta citogenética a los 12 meses. A los 42 meses de seguimiento, los pacientes con RCC a los 12 meses y respuesta molecular mayor (reducción > 3 unidades logarítmicas en el ARNm de BCR-ABL) presentaron una SSP del 98 % en comparación con el 90 % si la reducción era inferior a 3 unidades logarítmicas y el 75 % para los pacientes sin RCC. No existe un límite de tiempo absoluto en el que el paciente debe alcanzar la RCC antes de considerar la modificación de la estrategia de tratamiento. Ésta debe individualizarse basándose en la edad y en otras opciones terapéuticas viables disponibles. En un paciente joven que es candidato a trasplante, si no se da una respuesta óptima inicial al cabo de 6 a 12 meses, lo apropiado es plantearse otra opción terapéutica.

TABLA 19-2 Criterios de respuesta en la LMC

Tipo de respuesta	Definición
Respuesta hematológica completa	Normalización del hemograma completo y la fórmula leucocítica, resolución de la esplenomegalia
Respuesta citogenética menor	35-90 % de metafases Ph+
Respuesta citogenética parcial	1-34 % de metafases Ph+
Respuesta citogenética completa	Ausencia de metafases Ph+
Respuesta citogenética mayor	0-34 % de metafases Ph+ (completa + parcial)
Respuesta molecular mayor	Reducción ≥ 3 unidades logarítmicas de transcritos BCR-ABL según la qRT-PCR
Respuesta molecular completa	Ausencia de transcritos BCR-ABL según la qRT-PCR

PCR, reacción en cadena de la polimerasa; q, cuantitativa; RT, transcripción inversa.

5. La **resistencia al imatinib** puede ser primaria o secundaria. En aproximadamente el 5 % de los pacientes aparece resistencia primaria sin respuesta hematológica completa (RHC). En el 15 % de los pacientes aparece resistencia citogenética primaria (es decir, ausencia de respuesta citogenética parcial a los 6 meses o completa a los 12 meses). A los 42 meses de seguimiento, el 16 % de los pacientes tratados en el estudio IRIS presentó resistencia secundaria o progresión manifiesta. De los pacientes tratados antes con interferón α, el 26 % de los que se hallaban en la FC presentaron resistencia o progresión. La resistencia al imatinib es mucho mayor en la FA (73 %) y la CH (95 %). Cuando se observa resistencia, hay que repetir la aspiración y biopsia de la médula ósea con un estudio citogenético y pruebas para detectar las nuevas mutaciones de las cinasas para identificar la mutación T315I, que es un marcador de fracaso para todos los ITC disponibles actualmente.

Las estrategias para vencer la resistencia al imatinib siguen siendo un desafío. La progresión manifiesta de las fases obliga a modificar el tratamiento, ya que el tratamiento actual es ineficaz. Las alteraciones en las mutaciones son un claro precursor de la progresión de las fases, pero en un marco de tiempo variable. Se puede intentar aumentar la dosis de imatinib hasta 800 mg; no obstante, la tolerancia y la duración siguen siendo los factores limitantes. Actualmente, el cambio a un ITC de segunda generación, ya sea dasatinib o nilotinib (v. a continuación) es la norma asistencial cuando el imatinib fracasa o aparece resistencia. La adición de antineoplásicos tradicionales (ya sea interferón o citarabina) también puede ser una opción si aparecen efectos secundarios inaceptables con los ITC de segunda generación. Otra opción es el alotrasplante de hemocitoblastos en los pacientes aptos que no responden al tratamiento con imatinib.

6. Otros tratamientos

a. El **dasatinib,** un derivado del piperazinil que actúa selectivamente sobre

muchas tirosina cinasas, se seleccionó por su potente actividad inhibidora de las cinasas Src y ABL, incluida la conformación activa de BCR-ABL1 y la mayoría de las formas mutadas (excepto T315I). El fármaco demostró ser eficaz para el tratamiento de la leucemia Ph+ y se aprobó para el tratamiento de los pacientes con LMC Ph+ en FC, FA y CH que no toleran el imatinib o dejan de responder a este fármaco. Un estudio aleatorizado de cuatro dosis y pautas distintas identificó la dosis de 100 mg/día como una dosis eficaz y bien tolerada. En los pacientes con enfermedad en FC que no toleraban el imatinib, las tasas de respuesta citogenética mayor (RCM) y RCC fueron del 76 % y el 75 %, respectivamente, con una mediana de tiempo hasta la RCM de 2,8 meses. En los pacientes con enfermedad en FC resistente al imatinib, las tasas de RCM y RCC fueron del 51 % y del 40 %, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la RCC y la respuesta molecular mayor fue de 5,5 meses. En el 80 % al 90 % de los pacientes en FC, las respuestas se mantuvieron durante 2 años, la SSP fue superior al 80 % y la SG fue superior al 90 %. En 150 pacientes con enfermedad en FC resistente al imatinib, los resultados fueron mejores en los que cambiaron a dasatinib (70 mg dos veces al día) en comparación con los pacientes en que la dosis de imatinib se aumentó a 800 mg.

b. El **nilotinib** es un derivado de la aminopirimidina que inhibe la actividad tirosina cinasa de la forma no mutada y varias formas mutadas del gen *BCR-ABL* (excepto T315I y, en menor medida, Y253H, E255K y E255V) con una mayor potencia y selectividad *in vitro* que el imatinib. De modo parecido al dasatinib, el nilotinib es eficaz para el tratamiento de las leucemias Ph+ y se registró para el tratamiento de los pacientes con LMC Ph+ en FC y FA que no toleran el imatinib y que dejan de responder a este fármaco, en una dosis de 400 mg dos veces al día. En 194 pacientes en FC resistente al imatinib, las tasas de RCM y RCC fueron del 48 % y el 30 %, respectivamente, mientras que en los pacientes con intolerancia al imatinib las tasas respectivas fueron del 47 % y el 35 %. La SG a 1 año fue del 96 % para todos los pacientes en FC y el porcentaje de pacientes que se mantuvieron en RCM al cabo de 1 año fue del 96 %. Hace poco, un estudio de fase II evaluó el nilotinib en una dosis de 800 mg/día en el tratamiento de primera elección de la LMC en FC incipiente y puso de manifiesto una RCC del 98 % y una respuesta molecular mayor del 70 %. En un ensayo clínico aleatorizado, el nilotinib fue mejor que el imatinib como tratamiento inicial y puede convertirse en el nuevo tratamiento de referencia.

c. **Alotrasplante de hemocitoblastos.** Como se ha indicado antes, el alotrasplante sigue siendo el único tratamiento curativo conocido para la LMC. El paciente apropiado y el momento óptimo del trasplante en la LMC en FC siguen siendo cuestiones polémicas. Para ayudar a seleccionar a los pacientes, el European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation ha propuesto una puntuación de riesgo del

trasplante a fin de evaluar tanto la mortalidad relacionada con el trasplante como la supervivencia a largo plazo (tabla 19-3). En la mayoría de las series de trasplantes, parece existir una relación entre el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante, y el resultado (cuanto más incipiente es la enfermedad en el momento del trasplante, mejor es el resultado). Las tasas de supervivencia a los 5 años tras el trasplante mielosupresor van del 60 % al 80 % en la enfermedad en FC, al 25 % al 40 % en la FA, y al 5 % al 10 % en la CH. Es apropiado considerar el alotrasplante ante el primer indicio de fracaso del tratamiento farmacológico que, basándose en el estudio IRIS, se define como la ausencia de respuesta hematológica al imatinib de primera elección a los 3 meses, la ausencia de respuesta citogenética (Ph+ > 95 %) a los 6 meses, una respuesta citogenética que no llega a ser parcial a los 12 meses (Ph+ > 35 %) y/o la ausencia de RCC a los 18 meses. El alotrasplante es el tratamiento de segunda línea apropiado para los candidatos adecuados con un donante disponible. En los pacientes con fases avanzadas de la enfermedad también hay que considerar la posibilidad de un trasplante en cuanto se produce una segunda FC con el imatinib o un ITC de segunda generación con o sin quimioterapia. Curiosamente, el tratamiento anterior con ITC no influye de forma negativa en la toxicidad relacionada con el trasplante ni en el resultado cuando se utiliza un alotrasplante. Para los pacientes que no tienen un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible, el trasplante de un donante no emparentado compatible es una opción aceptable. Un avance importante ha sido el diseño de técnicas que permiten la tipificación molecular, que han demostrado que sólo alrededor del 55 % de las personas serológicamente idénticas tienen un alto grado de compatibilidad según la tipificación molecular. Los pacientes que reciben trasplantes de donantes compatibles según los estudios moleculares obtienen mejores resultados. Afortunadamente, gracias a la naturaleza relativamente inactiva de la LMC, por lo general hay tiempo suficiente para tratar de encontrar un donante no emparentado compatible a través del National Marrow Donor Program y otros registros de donantes. La edad, el estadio de la enfermedad en el momento del trasplante y el grado de compatibilidad HLA se han correlacionado estrechamente con el resultado del trasplante. Para los pacientes de bajo riesgo (< 40 años, primera FC y hermano HLA compatible; v. tabla 19-3), puede alcanzarse una supervivencia sin leucemia de en torno al 60 %. Los trasplantes de intensidad reducida han mejorado el pronóstico de los pacientes ancianos, sobre todo los mayores de 50 años o los que padecen enfermedades concurrentes.

TABLA 19–3 Alotrasplante de hemocitoblastos y puntuación de riesgo del European Group for Blood and Marrow Transplantation

Factor de riesgo	Puntuación
Fase de la enfermedad	0 para FC, 1 para FA y 2 para CH*
Edad	0 si < 20 años, 1 si 20-40 años, 2 si > 40 años
Intervalo desde el diagnóstico	0 si ≤ 1 año, 1 si > 1 año
Tipo de donante	0 si hay un hermano HLA compatible, 1 para cualquier otro tipo de combinación
Compatibilidad sexual entre donante y receptor	1 para donante femenina y receptor masculino; 0 para cualquier otra combinación

CH, crisis hemoblástica; FA, fase acelerada; FC, fase crónica; HLA, antígeno leucocitario humano.
*La supervivencia a los 5 años para la puntuación de riesgo acumulada es: 0-1, 70 %; 2, 63 %; 3, 50 %; 4, 32 %, y > 5, 10 %.
De Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *BR J Haematol*. 2004;125(5):613-620.

La recidiva tras un alotrasplante puede tratarse con infusiones de linfocitos de donante (ILD), que se traducen en remisiones moleculares al cabo de 3 a 12 meses en hasta el 60 % al 80 % de los pacientes que recaen en FC y hasta el 90 % de los que sufren una recidiva molecular. Aunque los efectos secundarios de las ILD, entre ellos la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la aplasia de la médula ósea o ambas, pueden ser considerables, las ILD siguen siendo el tratamiento más eficaz para la recidiva tras un trasplante de hemocitoblastos.

d. El **interferón α** y la **citarabina** ya no desempeñan ninguna función como tratamiento principal en la LMC dados los resultados del ensayo clínico IRIS y la disponibilidad del imatinib y los ITC de segunda generación. No obstante, en ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que el interferón α, con frecuencia en conjunción con la citarabina en bajas dosis, se traduce en una mejor supervivencia a los 5 años, que oscila entre el 50 % y el 60 %, en comparación con el busulfano y la hidroxicarbamida. La asociación de interferón α y citarabina consigue una RHC del 55 % y una respuesta clínica completa del 15 %. La mitad de los pacientes que alcanzaron una RCC la mantuvieron incluso después de suspender el tratamiento con interferón α y, de hecho, pueden haberse curado, lo cual es importante. Como tal, esta asociación puede utilizarse en los pacientes que no responden a ninguno de los ITC disponibles (p. ej., mutación T315I) ya sea como modalidad terapéutica única o como puente para el alotrasplante de hemocitoblastos.

7. LMC en fase avanzada. Actualmente es habitual empezar a tratar a los pacientes con la enfermedad en fases avanzadas (FA y CH) con una dosis inicial de imatinib de 600 mg/día a 800 mg/día; no obstante, la respuesta es más contundente en los pacientes con LMC en FC que en los pacientes con

LMC en fases avanzadas. Los pacientes en FA «incipiente» pueden obtener respuestas prolongadas al imatinib en monoterapia, mientras que los que se encuentran en transformación hemoblástica (TH, CH) pueden mostrar unas respuestas sumamente breves que exigen una estrategia inicial más radical. Por tanto, en estos pacientes puede contemplarse el tratamiento con dasatinib, que posee un espectro más amplio de actividad contra las cinasas Src y de la familia Src. Para los pacientes con TH linfocítica, la extrapolación de los resultados obtenidos con el tratamiento de la LLA Ph positiva sugiere que la asociación del imatinib con el tratamiento habitual de la LLA puede ser la mejor estrategia inicial. Una vez que se consigue la remisión, puede continuarse el tratamiento de mantenimiento con antineoplásicos junto con un ITC. También es recomendable administrar tratamiento neuroprofiláctico. Para los pacientes con enfermedad en TH mieloide, la asociación de un ITC y el tratamiento de inducción apropiado para la LMA puede ser una estrategia óptima.

Recientemente, se ha demostrado que 140 mg/día de dasatinib asociados a la daunorubicina y la citarabina se toleran bien, con la inducción de remisión en la mitad de los pacientes y una mediana de supervivencia de 12 meses. Por desgracia, incluso con opciones terapéuticas intensivas, la probabilidad de recidiva en la TH tanto linfocítica como mieloide es elevada y puede reducirse con el alotrasplante de hemocitoblastos durante la remisión. El trasplante durante la LMC en CH está asociado a un riesgo de recidiva de alrededor del 80 %, con una supervivencia a los 5 años de sólo el 5 %. Por tanto, la LMC en TH sigue siendo una enfermedad de riesgo muy alto, con un pronóstico pésimo, a diferencia de la LMC en FC; en estos pacientes, la vigilancia concienzuda con estudios moleculares a intervalos más frecuentes puede ayudar a detectar antes esta fase de la enfermedad sin retrasar el tratamiento.

E. Conclusión

En conclusión, para los pacientes con LMC en FC, los tratamientos dirigidos como el imatinib han modificado el paradigma terapéutico. Aunque el trasplante sigue siendo el único tratamiento curativo para la LMC, las altas tasas de respuesta y tolerabilidad del imatinib (400 mg/día) lo convierten en el tratamiento de referencia para los pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Otros ITC, como el dasatinib o el nilotinib, son fármacos de segunda línea. No obstante, los datos recientes sugieren que incluso el nilotinib puede ser más eficaz para el tratamiento inicial de esta enfermedad. El alotrasplante de hemocitoblastos debe valorarse en los casos de fracaso del tratamiento farmacológico y para los pacientes en FA o CH (generalmente tras la reducción del estadio con tratamiento farmacológico a una segunda fase crónica). Aunque siguen apareciendo nuevas opciones terapéuticas para esta enfermedad, todavía quedan algunas preguntas sin responder: ¿Cuál es el tratamiento óptimo cuando el imatinib es ineficaz? ¿Cuáles son las indicaciones para el alotrasplante en presencia de ITC de segunda generación? ¿Deben utilizarse los ITC de segunda generación como tratamiento de primera elección de la FC incipiente? ¿Debe guiar el análisis de las mutaciones la elección del ITC? Estas

preguntas y otras irán respondiéndose mientras el algoritmo del tratamiento de la LMC sigue evolucionando.

II. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales, con más de 16 000 nuevos casos previstos en Estados Unidos en 2012. No hay ningún factor etiológico evidente, aunque existe una clara incidencia familiar, con un 10 % a un 15 % de pacientes con antecedentes familiares de neoplasia hematológica maligna. Mientras que más de la mitad de los pacientes tiene más de 70 años en el momento del diagnóstico, aproximadamente del 10 % al 15 % de los pacientes con LLC tiene menos de 50 años, y el 20 %, menos de 55 años. Los pacientes jóvenes tienen mayores probabilidades de morir por fenómenos relacionados con la LLC, mientras que los pacientes ancianos mueren más a menudo de tumores malignos secundarios y por causas no relacionadas con la LLC.

A. Diagnóstico y estadificación

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la LLC y el linfoma linfocítico pequeño (LLP) se consideran juntos como LLC/LLP, y se distinguen por el número de linfocitos B circulantes con un umbral de 5 000/µl. Aproximadamente la mitad de los casos de LLC son asintomáticos en el momento de la presentación y se diagnostican de manera fortuita.

1. El **examen de una extensión de sangre periférica en la LLC** revela una población relativamente homogénea de linfocitos de aspecto maduro, con borrones aislados de células, a veces con prolinfocitos más grandes y con nucléolos prominentes. El diagnóstico de leucemia prolinfocítica (LPL) exige que más del 55 % de los linfocitos circulantes sean prolinfocitos. Otras neoplasias linfocíticas malignas que pueden confundirse con la LLC incluyen la tricoleucemia, el linfoma de la zona marginal o folicular y las leucemias de linfocitos T.
2. El **inmunofenotipo característico de los linfocitos B de la LLC** diferencia esta enfermedad de esas otras enfermedades: las células de la LLC expresan CD19 y CD20 (por lo general, débilmente), además de CD23 y CD5, y son monoclonales en cuanto a la expresión de cadenas ligeras κ o λ. Cabe señalar que pueden detectarse linfocitos T CD5/CD20+ en la sangre periférica de hasta el 5 % de la población normal; este fenómeno se ha denominado *linfocitosis monoclonal de significado incierto* que, sin otros indicios de la enfermedad, rara vez evoluciona a LLC.
3. La **estadificación del paciente con LLC** comprende la evaluación de la actividad renal y hepática, el ácido úrico y la lactato deshidrogenasa, las inmunoglobulinas cuantitativas y una prueba de la antiglobulina directa (PAD). No es necesario llevar a cabo una aspiración o biopsia de la médula ósea para realizar el diagnóstico; no obstante, sí que se recomienda encarecidamente antes del tratamiento, ya que proporciona un punto de referencia con el que pueden compararse los resultados del tratamiento y una evaluación de los elementos sanguíneos normales. No suele estar indicada una biopsia de los ganglios linfáticos en la LLC a menos que preocupe la posibilidad de una transformación a síndrome de Richter. La cuestión de si

hay que incorporar o no la tomografía computarizada (TC) en la práctica habitual es controvertida. Los pacientes con LLC en estadio 0 que presentan linfadenopatía en la TC tienen una mayor probabilidad de padecer enfermedad progresiva.

a. Sistemas de estadificación. Durante más de 30 años, la LLC se ha estadificado según las clasificaciones publicadas por Rai, empleadas en Estados Unidos, y Binet, aplicadas en la mayor parte de Europa, que utilizan la exploración física y el número de células en sangre periférica para dividir a los pacientes en grupos de riesgo clínicamente coherentes (tabla 19-4). Ambos sistemas tienen un valor pronóstico parecido.

La considerable heterogeneidad de los resultados de los pacientes dentro de cada estadio indica la importancia de otros factores pronósticos (tabla 19-5). En la última década, se han adquirido conocimientos importantes y clínicamente pertinentes sobre la genética, la biología y la inmunología de la LLC, que pueden pronosticar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, las necesidades de tratamiento y la supervivencia.

TABLA 19-4 Sistemas de estadificación de la LLC

Rai	Datos	Supervivencia (meses)
0	Sólo linfocitosis	> 120
I	Linfocitosis además de linfadenopatía	95
II	Linfocitosis además de esplenomegalia o hepatomegalia	72
III	Linfocitosis además de anemia (Hb < 11 g/dl)	30
IV	Linfocitosis además de trombocitosis (trombocitos < 100 000/µl)	30
Binet	**Datos**	**Supervivencia (meses)**
A	Hb ≥ 10 g/dl, trombocitos ≥ 100 000/µl, < 3 zonas afectadas*	> 120
B	Hb ≥ 10 g/dl, trombocitos ≥ 100 000/µl, ≥ 3 zonas afectadas*	84
C	Hb < 10 g/dl o trombocitos < 100 000/µl	24

Hb, hemoglobina.
* Las zonas afectadas comprenden los ganglios cervicales, axilares o inguinales; el bazo, o el hígado.
Datos de Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Girralt SA. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic hametopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol.* 2004; 125(5):613-620; Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-234; Binet JL., Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, y cols. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198-206.

b. Anomalías citogenéticas. Los estudios mediante FISH detectan anomalías cromosómicas no aleatorias en el 80 % de los casos, que son casi exclusivamente deleciones o trisomías, sin translocaciones. La anomalía más habitual es una deleción 13q, que aparece en alrededor de la mitad de los casos, ya sea sola o en asociación con otra anomalía. A continuación están los cariotipos normales y la trisomía 12, seguidos de las deleciones del(11q) y del(17p) (mutación de p53). Hay una estrecha correlación entre estas observaciones y el resultado; del(13q) confiere un pronóstico favorable, mientras que la citogenética normal y la trisomía 12 tienen un resultado intermedio. El pronóstico de los pacientes con una del(11q) (mutación del gen *ATM*) es peor. Los que tienen una del(17p) (deleciones o mutaciones en p53) y los que tienen anomalías citogenéticas complejas generalmente presentan una menor probabilidad de respuesta al tratamiento y una baja supervivencia. Las anomalías citogenéticas no son estables a lo largo del tiempo y la FISH podría repetirse cuando el cuadro clínico varía.

TABLA 19-5 Factores asociados a mal pronóstico en la LLC

Edad avanzada
Estadio avanzado
Sexo masculino
Médula ósea con un patrón de afectación difuso
Tiempo de duplicación corto de la cifra de linfocitos (< 6 meses)
Microglobulina β_2 elevada
Alto riesgo citogenético (anomalías 17p, 11q o complejas)
Ausencia de mutación de IgVH
Alta expresión de CD38
Alta expresión de ZAP-70
Respuesta deficiente o breve al tratamiento

IgVH, gen que codifica la región variable de las inmunoglobulinas; ZAP, proteína asociada a zeta.

c. Otros biomarcadores tienen repercusiones clínicas. La LLC puede dividirse en dos grupos a partir del nivel de diferenciación celular en función de si las células presentan un gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (genes que codifican la región variable de las inmunoglobulinas) no mutado (o centro pregerminal) o mutado (o linfocito T de memoria). El primer grupo se asocia a un pronóstico considerablemente peor. Se han investigado otros posibles indicadores indirectos del estado de las mutaciones. Cuando ambas poblaciones de células se sometieron al análisis de micromatrices de ADN, se observó que la proteína asociada a zeta (ZAP)-70 se expresa de manera diferente en las células no mutadas. Algunos estudios indican que la ZAP-70 incluso puede ser un mejor factor pronóstico del resultado que el estado

de las mutaciones. La expresión de CD38 en las células de la LLC también es un factor pronóstico negativo independiente. Actualmente no existe ningún papel definido para estos nuevos factores pronósticos en el tratamiento clínico de los pacientes con LLC. Además, algunos pacientes tienen una combinación de factores de alto y de bajo riesgo. Estos biomarcadores deben reservarse para los ensayos clínicos con el objetivo de estratificar a los pacientes entre varios tratamientos para caracterizar mejor su papel en la orientación del tratamiento.

B. Complicaciones de la LLC

1. **Otras neoplasias malignas.** Las complicaciones a largo plazo relacionadas con la enfermedad o su tratamiento incluyen un mayor riesgo de tumores sólidos comunes, entre ellos las neoplasias cutáneas malignas y del tubo digestivo. Por tanto, hay que animar a los pacientes para que se sometan a la detección sistemática de los tumores apropiados. Además, cerca del 15 % de los pacientes con LLC puede sufrir una transformación a una neoplasia linfocítica maligna más invasiva, como la LLP y el síndrome de Richter, un linfoma difuso de linfocitos B grandes especialmente resistente a la quimioterapia habitual. Los pacientes con LLC también pueden presentar o incluso tener al mismo tiempo LMA, LMC, LLA y mieloma múltiple.
2. **Autoinmunidad.** Al menos el 25 % de los pacientes dará positivo en la PAD, pero menos del 5 % presenta anemia hemolítica autoinmunitaria. Otros pacientes pueden presentar aplasia eritrocitaria pura. La trombocitopenia inmunitaria también es una consecuencia habitual de la enfermedad y su tratamiento. Con frecuencia, estas consecuencias pueden tratarse con corticoesteroides o rituximab. Otras complicaciones inmunitarias son poco frecuentes.
3. **Infecciones recurrentes.** Los pacientes con LLC tienen un mayor riesgo de padecer infecciones como consecuencia de la hipogammaglobulinemia y la activación anómala del sistema del complemento. Anteriormente, los patógenos más habituales eran los que exigen opsonización para la destrucción bacteriana, como el *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus y Haemophilus influenzae*. El mayor uso de inmunosupresores como la fludarabina y el alemtuzumab ha aumentado de forma notable el riesgo de infecciones por microrganismos oportunistas como *Candida, Listeria, Pneumocystis,* citomegalovirus, *Aspergillus*, herpes y otros que rara vez se daban antes del uso generalizado de estos fármacos. No obstante, no se recomienda la administración profiláctica de inmunoglobulinas intravenosas, ya que son caras, escasean, se asocian a reacciones adversas y, al parecer, sólo protegen a los pacientes de las infecciones bacterianas leves a moderadas, no de las graves ni de las infecciones víricas o fúngicas. Por tanto, la administración profiláctica de inmunoglobulinas intravenosas debe reservarse para los pacientes con infecciones bacterianas recurrentes.

C. Tratamiento de la LLC

La mayoría de los pacientes con LLC son asintomáticos en el momento de la presentación. Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado que la

intervención precoz sea ventajosa en estos pacientes. Por tanto, la conducta expectante es una estrategia aceptable, con la comprobación del número de células y la realización de una exploración física cada 3 a 6 meses. El grupo de trabajo subvencionado por el National Cancer Institute (NCI) ha publicado las indicaciones para el inicio del tratamiento, que recientemente han sido respaldadas por las recomendaciones del International Workshop on CLL (IWCLL). Dichas indicaciones comprenden los síntomas relacionados con la enfermedad, la linfadenopatía o hepatoesplenomegalia masiva y/o progresiva, las infecciones recurrentes, la trombocitopenia o la anemia. La decisión de tratar puede avalarse por la duplicación de la cifra de leucocitos en un período de 6 meses o menos.

1. **Tratamiento inicial.** En los últimos años ha habido grandes cambios en el tratamiento inicial de la LLC. El tratamiento basado en la fludarabina ha sustituido a las pautas con fármacos alquilantes, por ejemplo el clorambucilo, como tratamiento inicial habitual de la LLC. Los ensayos clínicos han revelado unas tasas de respuesta completa y supervivencia global más altas con la fludarabina en comparación con el clorambucilo, con un tiempo más prolongado hasta la progresión, e incluso una ventaja de supervivencia, sin un aumento de los tumores malignos secundarios. La adición de ciclofosfamida a la fludarabina mejora la tasa de respuesta y la SSP en comparación con la fludarabina sola, pero sin una ventaja de supervivencia y con un aumento de los efectos secundarios. Las pautas aceptables comprenden:
   - Fludarabina, 25 mg/m^2 i.v. durante 10 min a 30 min los días 1 a 5 ca da 28 días.
   - Fludarabina, 30 (mg/m^2)/día i.v. los días 1 a 3 y ciclofosfamida, 250 mg/m^2 i.v. los días 1 a 3, administradas en infusiones de 30 min por separado; la tanda se repite cada 28 días.
   - El clorambucilo puede utilizarse en los ancianos de salud delicada, ya que se tolera bien, provoca mínimas náuseas y no causa alopecia. Se emplean distintas pautas, entre ellas dosis diarias de 2 mg a 6 mg v.o. que se ajustan según el hemograma completo bisemanal.
2. **Tratamiento de la LLC basado en anticuerpos monoclonales.** La disponibilidad de anticuerpos monoclonales activos y seguros ha alterado de forma drástica el tratamiento de la LLC.
   a. **Rituximab**. El primer gran avance en el tratamiento de la LLC en muchos años fue posible gracias a la disponibilidad del rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que, administrado en monoterapia a los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento, posee una actividad reducida, con una tasa de remisiones parciales breves de aproximadamente el 15 %, pero que en monoterapia en los pacientes sin tratamiento previo, produce una tasa de respuesta del 50 % al 70 %. Byrd y cols., del Cancer and Leukemia Group B, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase II de fludarabina y rituximab simultáneas frente a secuenciales en el que se puso de manifiesto una tasa de respuesta global del 90 % con un 47 % de

remisiones completas. Dichos autores constataron por primera vez el posible papel de este fármaco. Keating y cols. desarrollaron la pauta de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) con una tasa de respuesta del 95 % y un 72 % de remisiones completas. En ambos estudios se observó una ventaja de supervivencia utilizando grupos de referencia históricos. Recientemente, el grupo de estudio alemán de la LLC (GCLLSG) facilitó los datos del ensayo clínico CLL-8, un estudio comparativo aleatorizado de fase III de fludarabina y ciclofosfamida frente a FCR para el tratamiento inicial de 817 pacientes con LLC. Los autores pudieron demostrar no sólo una prolongación significativa de la SSP (51,8 meses frente a 32,8 meses), sino también una ventaja de supervivencia evidente para la pauta FCR (87,2 % frente a 82,5 % a los 3 años; $p = 0{,}012$). Este estudio, y un segundo realizado en la enfermedad recidivante/resistente al tratamiento, confirma el papel del rituximab en el tratamiento de esta enfermedad; este hecho llevó a la reciente aprobación de esta asociación por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento inicial o para la recidiva. Existe controversia sobre si la FCR en verdad es mejor que la fludarabina y el rituximab (FR). Actualmente, un ensayo clínico de fase III está comparando la FR con la FCR. La pauta FR es como sigue:

- Rituximab administrado en tres infusiones durante la tanda 1, luego una vez por tanda. El día 1 de la primera tanda, 50 mg/m^2 i.v. durante 4 h; el día 3 de la tanda 1, 325 mg/m^2 i.v., inicialmente a una velocidad de 50 mg/h, aumentándola según se tolere; el día 5 de la tanda 1, 375 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h. El día 1 de las tandas posteriores (cada 4 semanas), 375 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h hasta un total de seis tandas.
- Fludarabina, 25 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 5 de cada tanda de tratamiento, administrada después del rituximab los días que se administra este fármaco.

A continuación se muestra la pauta FCR. Obsérvese la reducción de las dosis para los pacientes de 70 años y mayores.

- Rituximab administrado en dos infusiones durante la tanda 1, luego una vez por tanda. El día 1 de la tanda 1, 50 mg/m^2 i.v. durante 4 h; el día 3 de la tanda 1, 325 mg/m^2 i.v. inicialmente a una velocidad de 50 mg/h, pero aumentándola según se tolere. El día 1 de las tandas posteriores (cada 4 semanas), 375 mg/m^2 a 500 mg/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h hasta un total de seis tandas. (Una dosis distinta de la habitual puede exigir una infusión más prolongada).
- En el caso de los pacientes menores de 70 años, administrar difludarabina, 25 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 3 de cada tanda de tratamiento, administrada después del rituximab los mismos días que este fármaco. En el caso de los pacientes de 70 años o mayores, administrar fludarabina, 20 (mg/m^2)/día i.v. durante 30

min los días 1 a 3 de cada tanda de tratamiento, administrada después del rituximab los mismos días que este fármaco.

- En el caso de los pacientes menores de 70 años, administrar ciclofosfamida, 250 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 3 de cada tanda de tratamiento, administrada después del rituximab los mismos días que este fármaco. En los pacientes de 70 años o mayores, administrar ciclofosfamida, 150 (mg/m^2)/día i.v. durante 30 min los días 1 a 3 de cada tanda de tratamiento, administrada después del rituximab los días mismos días que este fármaco.

b. Alemtuzumab. El primer anticuerpo aprobado por la FDA para la LLC fue el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. El alemtuzumab causa respuestas en el 30 % al 40 % de los pacientes con LLC tras el fracaso del tratamiento con fármacos alquilantes y fludarabina. La pauta de administración recomendada actualmente para el alemtuzumab consiste en una dosis inicial de 3 mg en infusión i.v. de 2 h el día 1 que, si se tolera, se aumenta a 10 mg en infusión i.v. de 2 h el día 2 y luego a 30 mg en infusión i.v. de 2 h tres veces por semana según se tolere durante un máximo de 12 semanas. Debido a la mayor incidencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci (carinii)* y herpesvirus, es imprescindible administrar profilaxis antibacteriana y realizar una PCR semanal para el citomegalovirus. Parece que la administración por vía subcutánea conserva la actividad y provoca menos fiebre, escalofríos y otros efectos secundarios. En un estudio comparativo aleatorizado de alemtuzumab y clorambucilo realizado en pacientes con LLC sin tratamiento previo, el anticuerpo produjo una tasa de respuesta global del 83,2 % con un 24,2 % de RC, de las cuales el 7,4 % fueron negativas para la ERM, en comparación con el 55,4 %, el 2 % y el 0 %, respectivamente, para el clorambucilo. La SSP también fue mejor en el grupo de alemtuzumab: 14,6 meses frente a 11,7 meses. La toxicidad no fue muy diferente entre ambos grupos.

c. Ofatumumab. El ofatumumab es un anticuerpo humano anti-CD20 que se une a un epítopo distinto que el rituximab. El ofatumumab posee actividad en los pacientes con LLC que no responden a la fludarabina y el alemtuzumab o con enfermedad voluminosa (masa tumoral de más de 10 cm) que no responden a la fludarabina, ya que estos últimos no se consideran candidatos adecuados para el alemtuzumab. En un estudio realizado en 138 pacientes (59 sin respuesta a la fludarabina y alemtuzumab, 79 con enfermedad voluminosa sin respuesta a la fludarabina), de los cuales el 63 % presentaba enfermedad en estadio III/IV de Rai y había recibido una mediana de cinco pautas anteriores, el 59 % de los pacientes que no respondieron a la fludarabina y alemtuzumab y el 54 % de los pacientes con enfermedad voluminosa que no respondieron a la fludarabina habían recibido rituximab previamente. El ofatumumab se administró en una dosis de 300 mg i.v. a una velocidad inicial de 3,6 mg/h el día 1, y 1 semana después se administraron 2 000

mg para las dosis semanales 2 a 12 (v. cap. 33 para los detalles). La tasa de respuesta global fue del 58 %, con una mediana de SSP de 5,7 meses para el grupo que no respondió a la fludarabina y el alemtuzumab, y del 47 % con una mediana de SSP de 5,9 meses para el grupo con enfermedad voluminosa que no respondió a la fludarabina. La mediana de SG fue de 13,7 meses y 15,4 meses, respectivamente. Según los autores, los resultados fueron independientes del tratamiento previo con rituximab.

3. **Bendamustina.** Uno de los fármacos más activos en la LLC es la bendamustina, un alquilante bifuncional desarrollado en Alemania del este en la década de 1960. Tras numerosos informes sobre su actividad en la LLC tratada previamente, la FDA aprobó el fármaco para la LLC en gran parte como consecuencian de un ensayo clínico aleatorizado que demostró su superioridad frente al clorambucilo en cuanto a la tasa de respuesta global (68 % frente a 31 %), la RC (31 % frente a 2 %) y la mediana de SSP (21,6 meses frente a 8,3 meses), sin una gran diferencia en los efectos adversos. Debido a su eficacia y tolerabilidad, la bendamustina es adecuada para los pacientes ancianos. Además, puede administrarse sin peligro a los pacientes con deterioro renal de leve a moderado sin reducir la dosis.

   Según la excelente actividad de este fármaco en monoterapia (100 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 y 2 de una tanda de 28 días, hasta un total de seis tandas), el GCLLSG lo asoció al rituximab en 48 pacientes con enfermedad recidivante y resistente al tratamiento y obtuvo una tasa de respuesta global del 77 % con un 15 % de RC y, lo más destacable, un 78 % de los pacientes que no respondieron al tratamiento con fludarabina respondieron a esta asociación. A partir de estos importantes resultados, el grupo llevó a cabo el ensayo clínico CLL-8 en 177 pacientes sin tratamiento previo. La obtención de una tasa de respuesta del 91 % con un 33 % de RC llevó a una comparación aleatorizada de esta asociación con la pauta FCR en pacientes sin tratamiento previo en el ensayo clínico CLL-10, que podría redefinir el tratamiento de esta enfermedad.

4. **Otros nuevos fármacos.** Los nuevos fármacos prometedores para el tratamiento de la LLC comprenden la lenalidomida, un inmunomodulador de segunda generación, que ha sido aprobada para los pacientes con síndromes mielodisplásicos, y la anomalía cromosómica 5q, y para los que padecen mieloma múltiple recidivante y resistente al tratamiento. En dos estudios realizados en pacientes con LLC recidivante y resistente al tratamiento, la tasa de respuesta a la lenalidomida fue de alrededor del 30 % al 50 %, con actividad incluso en los pacientes con una citogenética desfavorable. Los principales efectos secundarios comprenden el síndrome de lisis tumoral y una reacción eritematosa. Están diseñándose asociaciones con otros fármacos como el rituximab o la bendamustina.

   El flavopiridol es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas. En los estudios iniciales se observó que no poseía actividad en la LLC. Byrd y cols. trataron a 42 pacientes de alto riesgo con una pauta de

administración obtenida farmacológicamente y obtuvieron una tasa de respuesta parcial del 45 % con una mediana de duración superior a 1 año. Todavía se está trabajando en este fármaco.

5. **Otros fármacos.** Algunas moléculas pequeñas en fase de desarrollo clínico que actúan selectivamente sobre las vías apoptóticas incluyen el ABT-263 y el obatoclax. El fostamatinib disódico inhibe los efectos posteriores de la activación del receptor de los linfocitos B y provoca respuestas en la mitad de los pacientes con LLC/LLP.

TABLA 19-6 Criterios de respuesta en la LLC

CR

- Ausencia de síntomas relacionados con la enfermedad
- Ausencia de linfocitosis clonal en la sangre periférica (médula ósea sólo en ensayos clínicos)
- Ausencia de linfadenopatía y hepatoesplenomegalia
- Neutrófilos ≥ 1 500/µl
- Trombocitos > 100 000/µl
- Hemoglobina > 11 g/dl (no transfundida)

RCi

- Igual que la RC, pero con anemia, neutrocitopenia o trombocitopenia persistentes (todavía no está validada para ensayos clínicos)

RP

- Reducción ≥ 50 % de los linfocitos en la sangre periférica
- Reducción ≥ 50 % de la suma de los productos de los diámetros de hasta seis ganglios linfáticos; sin nuevos ganglios linfáticos; sin aumento en ningún ganglio linfático
- Reducción ≥ 50 % de la hepatoesplenomegalia
- Además de uno de los siguientes:
  - Neutrófilos ≥ 1 500/µl o ≥ 50 % respecto a la cifra inicial
  - Trombocitos ≥ 100 000/µl o ≥ 50 % respecto a la cifra inicial
  - Hemoglobina > 11 g/dl o ≥ 50 % respecto a la cifra inicial

RC, respuesta completa; RCi, RC imperfecta; RP, respuesta parcial.

6. **Trasplante de hemocitoblastos.** El autotrasplante de hemocitoblastos tiene un papel limitado en la LLC. Los datos sobre el alotrasplante de médula ósea se limitan principalmente a pacientes jóvenes con LLC y se asocian a una considerable morbimortalidad. Las pautas de acondicionamiento no mielosupresoras pueden conseguir que el injerto prenda de manera satisfactoria sin una EICH aguda importante; no obstante, la EICH crónica ha sido un problema grave. Sin embargo, puede conseguirse una supervivencia sin enfermedad a largo plazo y esta opción es prometedora, especialmente para los pacientes jóvenes que no responden al tratamiento inicial o que sólo responden al tratamiento de forma pasajera.

7. **Evaluación de la respuesta en la LLC.** Con la disponibilidad de tratamientos eficaces para la LLC, es imprescindible disponer de unos criterios de respuesta normalizados. En 1988, el grupo de trabajo subvencionado por el NIC publicó los primeros criterios de respuesta aceptados de manera generalizada, que se actualizaron en 1996 y fueron respaldados por el IWCLL en 2008 (tabla 19-6). La erradicación de la ERM parece asociarse a una prolongación de la supervivencia. La consolidación de la respuesta con fármacos como el alemtuzumab ha erradicado satisfactoriamente la ERM, pero al coste de una toxicidad muy elevada.

III. LEUCEMIAS DE LINFOCITOS B RELACIONADAS

A. Leucemia prolinfocítica

La leucemia prolinfocítica (LPL) puede ser de linaje de linfocitos B o linfocitos T. Lo que antes se denominaba *LLC-T* o *linfocitosis de linfocitos T crónica* pasó a denominarse *LPL-T* en la clasificación de la Organización Mundial de Salud. Los pacientes con LPL-B suelen ser mayores que los que padecen LLC, con una mediana de edad de 70 años en el momento de la aparición del cuadro. Los principales síntomas comprenden molestias abdominales, fiebre y pérdida de peso. En casi todos los pacientes la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado cuando se presenta, con un bazo más grande y una cifra de leucocitos más alta, pero menos linfadenopatía, que los pacientes con LLC. Las células de la LPL son grandes y contienen un núcleo redondo y un nucléolo prominente. En la LPL *de novo*, la mayoría de las células mononucleares de la sangre periférica suelen ser prolinfocitos; cuando se produce una transformación radical a partir de una LLC, hay una población dismórfica en la sangre periférica. El inmunofenotipo es diferente al de la LLC; las células expresan CD19, CD20 y CD24 y altas cifras de CD22, inmunoglobulinas de superficie y FMC7. Menos de una tercera parte expresa CD5 o CD23.

Los pacientes con LPL suelen responder mal a la monoquimioterapia o la poliquimioterapia, con unas tasas de respuesta global inferiores al 25 % y RC infrecuentes. La mediana de supervivencia para la LPL *de novo* es de 3 años y para la LPL-T es inferior a 1 año. Las series pequeñas y los casos anecdóticos sugieren que los análogos nucleosídicos y el alemtuzumab son activos en la LPL. El alotrasplante de hemocitoblastos debe considerarse una opción para los pacientes jóvenes cuya enfermedad responde al tratamiento de inducción.

B. Tricoleucemia

La tricoleucemia se diagnostica en unos 500 nuevos pacientes cada año en Estados Unidos, generalmente en ancianos, con un fuerte predominio masculino. En general, los pacientes presentan síntomas atribuibles a citopenias. Los signos más frecuentes incluyen esplenomegalia palpable (72-86 %), hepatomegalia (13-20 %), tricoleucocitos en la sangre periférica (85-89 %), trombocitopenia (< 10 000/µl: 53 %), anemia (hemoglobina < 12/dl: 71-77 %) y neutrocitopenia (cifra absoluta de neutrófilos < 500/µl: 32-39 %). Por lo general, los linfocitos presentes en la sangre periférica tienen un núcleo espongiforme y excéntrico en forma de riñón, con proyecciones citoplasmáticas filamentosas características. Las células malignas expresan los antígenos de linfocitos B CD19 y CD20, además del antígeno de

monocitos CD11c, y específicamente CD103. Generalmente, es necesaria una biopsia de la médula ósea para confirmar el diagnóstico, ya que con frecuencia no es posible obtener un aspirado.

El tratamiento está indicado en presencia de esplenomegalia masiva o progresiva; empeoramiento del hemograma, infecciones recurrentes, cifra de tricoleucocitos mayor de 20 000/µl de sangre periférica o linfadenopatía de masa voluminosa. Hasta principios de la década de 1980, la esplenectomía era el tratamiento de referencia para la tricoleucemia. Ahora, la esplenectomía se reserva para los pacientes que, excepcionalmente, no responden al tratamiento y padecen una esplenomegalia que es asintomática o se traduce en citopenias.

1. Los **análogos de las purinas** revolucionaron el tratamiento de los pacientes con tricoleucemia. La pentostatina (2^1-desoxicoformicina, DCF) en una dosis de 4 mg/m^2 i.v. a semanas alternas durante 4 a 6 meses consigue una RC en el 60 % al 89 % de los pacientes con o sin tratamiento previo, incluidos aquellos en los que ha interferón ha sido ineficaz, con unas tasas de respuesta global del 80 % al 90 %. Aproximadamente el 25 % de los pacientes con más de 5 años de seguimiento sufrió una recidiva.
2. La **cladribina** en una dosis de 3,3 mg/m^2 a 5,2 mg/m^2, administrada en infusión continua de 7 días o en infusión de 2 h durante 5 a 7 días (v. cap. 33), consigue respuestas en el 80 % a más del 90 % de los pacientes, que comprenden un 65 % a 80 % de remisiones completas. Estas respuestas suelen ser duraderas y en el 20 % al 30 % de los pacientes sometido a seguimiento prolongado se observa recidiva. En muchos casos, la recidiva se caracteriza sólo por un incremento de los tricoleucocitos en la médula ósea, sin indicación de tratamiento. La mayoría de los pacientes que necesitan un nuevo tratamiento consiguen una segunda respuesta duradera.

   Los resultados con la DCF son equivalentes a los obtenidos con la cladribina. La menor duración del tratamiento hace que la cladribina sea algo más atractiva, aunque puede asociarse a una mayor neurotoxicidad y mielosupresión.
3. El **rituximab** también ha demostrado ser prometedor para los pacientes con tricoleucemia en los que el tratamiento con análogos de las purinas es ineficaz, ya que contiene un inmunoconjugado de anti CD22 y exotoxina de seudomonas.

Lecturas recomendadas

Leucemia mieloide crónica

Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007;8:1116–1128.

Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27:6041–6051.

Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003;40:59–71.
Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2007;110:4005–4011.
Cortes J, Kantarjian H, Goldberg S, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol.* 2009;27:4754–4759.
Cortes J, O'Brian S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood.* 2004;104:2204–2205.
Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007;109:3207–3212.
Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3425–3432.
Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2408–2417.
Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet.* 1998;352:1087–1092.
Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood.* 2007;109:4143–4150.
Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Mol Diagn.* 2009;11:4–11.
Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:5143–5150.
Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood.* 2008;111:1774–1780.
Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;110:3540–3546.
le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2008;111:1834–1839.
Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Flying under the radar: the new wave of BCRABL inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:834–848.
Saglio G, Kim D-K, Issaragrisil S, et al. Nilotinib demonstrates superior efficacy

compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the international randomized phase III ENESTnd trial. *Blood.* 2009;114(22):abstract LBA-1.

Leucemia linfocítica crónica

Binet JL, Auquier A, Digheiro G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198–206.

Binet JL, Caligaris-Capio F, Catovsky D, et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107:859–861.

Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*. 2005;105(1):49–53.

Chanan-Khan A, Miller KC, Musialo L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2006;24:5343–5349.

Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;87:4990–4997.

Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol.* 2009;27:1492–1501.

Ferragoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111:5291–5297.

Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood.* 2009;114:89(abstract #205).

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group Guidelines. *Blood.* 2008;111:5446–5456.

Hallek M, FIngerle-Rowson G, Fink AM, et al. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R)(FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood.* 2009;114(22):223–224 (abstract 535).

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616–5623.

Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for

chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4079–4088.
Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4378–4384.
Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005;23:2971–2979.
Rai KR, Sawitsky A, Conkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–234.
Wierda W, Kipps T, Mayer J, et al. High activity of single-agent ofatumumab, a novel CD20 monoclonal antibody, in fludarabine- and alemtuzumab-refractory or bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia, regardless of prior rituximab exposure. *Haematologica.* 2009;94:369 (abstract 0919).
Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, et al. Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a randomized, multicenter, international, two-dose, parallel group, phase II trial. *Blood.* 2009;114:abstract #207.

20 Neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos

Elias Jabbour y Hagop Kantarjian

I. NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son trastornos clonales de citoblastos pluripotentes o de células progenitoras de determinada estirpe. Se caracterizan por una producción excesiva, autónoma y mantenida de granulocitos, etritrocitos o trombocitos maduros desde el punto de vista morfológico y funcional. Aunque el aumento más llamativo corresponde a un elemento celular, no es inusual que el resto de elementos mieloides muestren aumentos ligeros o incluso importantes (p. ej., trombocitosis y leucocitosis en pacientes con policitemia vera [PV]). En los aspirados medulares y en las muestras de biopsia suele observarse una hiperplasia de todas las estirpes mieloides (panmielosis). La maduración morfológica y la función celular son esencialmente normales, aunque la disfunción plaquetaria en ocasiones contribuye a la aparición de hemorragias. La hiperproducción de elementos formes de la sangre en las NMP parece estar relacionada con vías de señalización de la tirosina cinasa «activadas». En la leucemia mieloide crónica (v. cap. 19), esto se debe a la translocación t(9;22) y el producto génico BCR-ABL. En las NMP que se tratan en este capítulo, la mutación de un solo nucleótido en el gen que codifica JAK2, una tirosina cinasa activada normalmente por la eritropoyetina y otras citocinas, desempeña una función análoga. Se encuentra JAK2 V617F en el 74 % al 97 % de los pacientes con PV, y en el 30 % al 50 % de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). La expresión de JAK2 V617F proporciona una confirmación diagnóstica importante de NMP, si bien los resultados negativos no lo descartan.

A. Policitemia vera

1. **Diagnóstico.** La PV debe distinguirse de la policitemia relativa o falsa (masa eritrocítica normal, disminución del volumen plasmático) y de la eritrocitosis secundaria (aumento de la masa eritrocítica debido a hipoxia, carboxihemoglobinemia, síndromes de eritropoyetina inadecuada con tumores o nefropatía, etc.). Se sospecha la existencia de PV en los pacientes con concentraciones de hemoglobina superiores a 18,5 g/dl en los hombres o a 16,5 g/dl en las mujeres, o concentraciones mayores de 17 g/dl en los hombres o de 15 g/dl en las mujeres si se asocia a un aumento documentado y mantenido de un mínimo de 2 g/dl a partir de un valor inicial individual. La

evaluación diagnóstica se inicia con una prueba de detección para la mutación V617F en el gen de la tirosina cinasa JAK2 y la determinación de las concentraciones séricas de eritropoyetina. El motivo es que se encuentra JAK2 en el 97 % de los pacientes con PV, y no se asocia a otras causas de aumento de las concentraciones de hemoglobina/hematócrito; del mismo modo, se espera y se detecta una concentración sérica de eritropoyetina inferior a la normal en más del 90 % de los pacientes con PV, pero no en la policitemia secundaria o aparente. Sin embargo, ni la ausencia de JAK2 ni la presencia de una concentración normal de eritropoyetina descarta el diagnóstico de PV.

La presencia de una mutación JAK2 V617F en una presunta PV apoya con fuerza el diagnóstico, independientemente de la concentración sérica de eritropoyetina. Si no existe esta mutación, la concentración sérica de eritropoyetina es útil para orientar la evaluación posterior. Si la concentración es inferior a la normal, debe realizarse una prueba de detección para la mutación en el exón 12 de JAK2. Si no hay mutación en JAK2 y la cifra de eritropoyetina es normal, el diagnóstico de PV es poco probable y la evaluación deberá centrarse en causas secundarias de eritrocitosis.

Para diagnosticar una PV deben cumplirse los dos criterios mayores y uno menor, o el primero de los criterios mayores y dos criterios menores:

- criterios mayores:
  - Concentración de hemoglobina mayor de 18,5 g/dl en los hombres, 16,5 g/dl en las mujeres u otros datos de aumento del volumen eritrocítico.
  - Presencia de la mutación JAK2 V617F u otra mutación funcionalmente similar como la mutación en el exón 12 de JAK2.
- criterios menores:
  - Biopsia medular en la que se detecta hipercelularidad para la edad con mieloproliferación de tres estirpes celulares.
  - Concentración sérica de eritropoyetina inferior al valor de referencia normal.
  - Formación *in vitro* de colonias eritroides endógenas.

2. Objetivos del tratamiento. La PV suele ser una afección poco activa en la que la decisión de tratar se basa en la estratificación del riesgo. Los pacientes de escaso riesgo (pacientes sin antecedentes de trombosis, edad inferior a 60 años o trombocitos por debajo de $1 \times 10^6/\mu l$) suelen tratarse con flebotomía, ácido acetilsalicílico (AAS) o ambas cosas. El objetivo de la flebotomía es mantener el hematócrito por debajo del 45 % en los hombres y por debajo del 42 % en las mujeres. Inicialmente, la flebotomía se usa para reducir la hiperviscosidad disminuyendo la masa eritrocítica, y las flebotomías siguientes ayudan a mantenerla dentro de unos valores normales. En los pacientes con datos de riesgo elevado (antecedentes de trombosis o edad superior a 60 años), el tratamiento consiste en flebotomía, AAS o tratamiento citorreductor con hidroxiurea. También es importante controlar la

hipertensión y la diabetes, y evitar el tabaquismo.

3. Pautas terapéuticas

a. Flebotomía. La extracción de 350 ml a 500 ml de sangre cada 2 a 4 días (con menos frecuencia en el anciano o en los pacientes con cardiopatías) es el método habitual inicial; el objetivo es llevar el hematócrito a un 40-45 %. El hemograma se comprueba cada mes y se repite la flebotomía según sea necesario, para mantener el hematócrito por debajo del 45 %. También puede lograrse disminuir rápidamente este parámetro en situaciones de urgencia mediante eritrocitaféresis. La cirugía programada debe realizarse cuando el hematócrito permanezca estable por debajo del 45 % durante 2 a 4 meses. Antes de la cirugía o de realizar procedimientos invasivos, debe evaluarse la función de los trombocitos.

b. Tratamiento antitrombótico. Coincidiendo con la flebotomía, el uso de AAS en dosis bajas se contempla hoy en día como el tratamiento habitual, tras los resultados de un gran estudio europeo (ECLAP) en el que se utilizaron 100 mg diarios de AAS; se observó una reducción de aproximadamente el 60 % de los episodios trombóticos. Las dosis superiores de AAS (325 mg/día) conllevan riesgo de hemorragia, en especial en los pacientes con recuentos plaquetarios superiores a $1,5 \times 10^6/\mu l$, en quienes puede detectarse una enfermedad de von Willebrand adquirida. No está claro el papel trombogénico exacto que desempeñan los trombocitos en las NMP, pero se ha demostrado que la hidroxiurea y la anagrelida disminuyen los recuentos de trombocitos y reducen el riesgo de trombosis.

c. Mielosupresores. Está indicada la administración de quimioterapia mielosupresora junto con la flebotomía en la trombocitosis persistente, la trombosis recurrente, la esplenomegalia o problemas similares. También pueden reducir el riesgo de progresión hacia la mielofribosis si se compara con la flebotomía en solitario. La mayoría de los alquilantes tienen un riesgo elevado de producir un síndrome mielodisplásico (SMD) o una leucemia secundarios, y ya no deben utilizarse. En la actualidad, las opciones que se recomiendan son:

(1) Hidroxiurea, 10-30 (mg/kg)/día v.o. Inicialmente, es necesario realizar hemogramas mensuales, con ajustes de las dosis para mantener un hematócrito que no supere el 45 %, un recuento de trombocitos entre 100 000/μl y 500 000/μl y un recuento de leucocitos por encima de 3 000/μl. Los efectos secundarios suelen ser mínimos, pero el uso prolongado puede causar úlceras dolorosas en las piernas y estomatitis aftosa. En los pacientes más jóvenes y en casos difíciles de controlar con hidroxiurea, se consideran aceptables las siguientes alternativas:.

(2) El **interferón α** suele ser eficaz para controlar el hematócrito, el recuento de trombocitos y la esplenomegalia, así como para aliviar el prurito. La dosis inicial es de $1\text{-}3 \times 10$ UI^6/m^2 tres veces a la semana (el interferón pegilado una vez a la semana también puede ser una

opción; v. I.B.2.c.). Los efectos secundarios habituales son las mialgias, la fiebre y la astenia, que suelen controlarse con paracetamol. Presumiblemente, no se producen efectos leucemógenos, pero el elevado coste de este fármaco limita su utilización.

(3) Fósforo radiactivo (^{32}P), 2,3 mCi/m^2 i.v. (dosis única máxima de 5 mCi). Si la respuesta no es adecuada, se repetirá en 12 semanas (es opcional intensificar la dosis un 25 %). La ausencia de respuesta después de administrar tres dosis obliga a cambiar a otras formas de tratamiento. El uso de ^{32}P conlleva riesgo de aparición de leucemia de alrededor del 10 % a los 10 años, y es mejor reservarlo para pacientes de edad avanzada y para los que no responden a otras modalidades terapéuticas. En los pacientes con recuentos de leucocitos y de trombocitos satisfactorios, pero con cifras crecientes de hematócrito, pueden necesitarse flebotomías complementarias.

(4) El **busulfano** parece tener menos potencial leucemógeno que otros alquilantes, y es adecuado en los pacientes cuya enfermedad no se controla con otros tratamientos o en los ancianos. Lo mejor es administrarlo en tandas cortas durante varias semanas (para evitar una depresión medular prolongada) en dosis de 2 mg/día a 4 mg/día.

(5) La **anagrelida** inhibe de forma selectiva la producción de trombocitos, que empiezan a disminuir en 7 a 14 días. El recuento de leucocitos no resulta afectado; la hemoglobina puede descender lentamente. Se han documentado respuestas a la anagrelida en más del 80 % de los pacientes con NMP y el riesgo trombótico disminuye. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg v.o. una vez al día. La dosis promedio de control es de 2,4 mg/día. Entre los efectos secundarios se encuentran la cefalea (44 %), las palpitaciones, la diarrea, la astenia y la retención de líquidos. Debe usarse con precaución en los pacientes con cardiopatías y está contraindicada en la gestación.

d. Tratamientos complementarios. Para controlar la hiperuricemia, suele ser eficaz el alopurinol en dosis de 300 mg/día. El prurito es un problema frecuente que suele desaparecer con el tratamiento mielosupresor. Pueden ser útiles la ciproheptadina en dosis de 5 mg/día a 20 mg/día, o la paroxetina, a razón de 20 mg/día; el interferón α también suele ser eficaz. El AAS suele ser de utilidad en la eritromelalgia (dedos calientes, rojos y dolorosos) y suele utilizarse para evitar la trombosis.

4. Evolución y resultados. La mediana de supervivencia de los pacientes con PV supera los 15 años, y el riesgo de presentar mielofibrosis a los 10 años (MF; < 4 % y 10 %, respectivamente) o leucemia mieloide aguda (LMA; < 2 % y 6 %, respectivamente) es relativamente bajo. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el tratamiento farmacológico tenga un efecto favorable sobre estas cifras. Por tanto, en la actualidad, no deben usarse fármacos para prolongar la supervivencia ni para evitar la transformación de la enfermedad

en LMA o MF.

B. Trombocitemia esencial

1. **Diagnóstico.** El diagnóstico de trombocitemia esencial (TE) exige la presencia de una elevación persistente del recuento de trombocitos por encima de 450 × 10^3/μl, más la ausencia de causas conocidas de trombocitosis reactiva o secundaria (p. ej., ferropenia, tumores malignos, enfermedad inflamatoria crónica). Tras descartar causas evidentes de trombocitosis reactiva (ferropenia, traumatismo, infección, etc.), es útil realizar un estudio en sangre periférica para detectar la mutación JAK2 V617F, cuya presencia confirmará una trombocitosis clonal; sin embargo, también debe realizarse una revisión detallada del frotis de sangre periférica y de la histología de la médula ósea con citogenética para confirmar el diagnóstico de TE. La leucemia mieloide crónica (LMC) puede presentarse frecuentemente con trombocitosis, por lo que debe descartarse la presencia de BCR-ABL. Como se comentó antes, la presencia de JAK2 no descarta la posibilidad de TE, dado que una gran proporción de pacientes no lleva la mutación. Sólo el 4 % de los pacientes con TE sin una mutación JAK2 V617F tendrá una mutación en el gen *MPL;* sin embargo, si existe, sugiere una trombocitosis clonal. Es habitual la leucocitosis moderada. Existe una esplenomegalia palpable en menos del 50 % de los pacientes. Los estudios de la función plaquetaria pueden mostrar agregación espontánea o alteración de la respuesta a los agonistas. La oclusión microvascular puede causar gangrena digital, episodios isquémicos transitorios, alteraciones visuales y parestesias. También son frecuentes los episodios trombóticos de grandes arterias. La trombosis venosa profunda es inusual. El riesgo de problemas hemorrágicos es importante, sobre todo con un recuento de trombocitos mayor de 1 500 × 10^3/μl. El diagnóstico de TE exige el cumplimiento de cuatro criterios:
   - Recuento de trombocitos mantenido de al menos 450×10^3/μl.
   - Biopsia de médula ósea que muestra proliferación, principalmente de la estirpe megacariocítica con mayor número de megacariocitos maduros, aumentados de tamaño. No se observa un aumento significativo ni desviación a la izquierda de la granulopoyesis neutrofílica ni eritropoyesis.
   - No se cumplen los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de PV o mielofibrosis primaria, LMC positiva para BCR-ABL, ni SMD u otra neoplasia mieloide.
   - Demostración de JAK2 V617F u otro marcador clonal o, si no se encuentra JAK2 V617F, ausencia de signos de trombocitosis reactiva.
2. **Pautas terapéuticas.** Debido a la evolución poco activa habitual, el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con TE es la prevención de las complicaciones de la trombocitosis, como alteraciones de la microvasculatura o episodios hemorrágicos causados por una enfermedad de von Willebrand adquirida. Suele utilizarse el tratamiento con AAS para disminuir los síntomas microvasculares en los pacientes con todas las

categorías de riesgo. Se ha demostrado que la hidroxiurea, para reducir el recuento de trombocitos, en combinación con AAS en dosis bajas, disminuye el riesgo de trombosis arterial en pacientes con TE de riesgo elevado, como los mayores de 60 años con recuentos de trombocitos de más de 1 000 × 10^3/μl o antecedentes de hipertensión, diabetes que necesita tratamiento, o isquemia, trombosis, embolia o hemorragia relacionada con la TE. En los pacientes con TE y recuentos de trombocitos que no responden al tratamiento con AAS u otros salicilatos, puede usarse el interferón α (incluso en preparaciones pegiladas), la anagrelida o la hidroxiurea. La anagrelida se desarrolló para impedir la agregación plaquetaria, pero se observó posteriormente que reduce los recuentos de trombocitos en la TE y la mielofibrois primaria (MFP) cuando se utiliza en dosis bajas.

a. La **hidroxiurea**, 10-30 (mg/kg)/día v.o., con ajustes de la dosis según los hemogramas semanales, debe proporcionar una respuesta satisfactoria en 2 a 6 semanas. Su uso combinado con dosis bajas de AAS puede proporcionar una protección óptima contra la trombosis arterial y la evolución hacia la mielofibrosis.

b. La **anagrelida** puede ser una alternativa razonable a la hidroxiurea, y quizá sea preferible su uso en pacientes más jóvenes. Sin embargo, en un gran estudio reciente de amplio alcance, la combinación de anagrelida más AAS demostró ser inferior a la hidroxiurea más AAS. No debe usarse este fármaco durante la gestación.

c. Interferón α. La mayoría de los pacientes con TE responden a este fármaco, en una dosis inicial de 3 × 10^6 UI/día s.c.. Suelen ser suficientes las dosis de mantenimiento de 3 × 10^6 UI tres veces a la semana. El interferón pegilado en una dosis inicial de 1,5-4,5 μg/kg semanal s.c. parece ser comparable en cuanto a eficacia y efectos secundarios. El uso del interferón durante la gestación se considera seguro.

d. ^{32}**P y alquilantes.** Son eficaces, pero conllevan un mayor riesgo de leucemia secundaria. La mostaza nitrogenada (mecloretamina, 0,15-0,3 mg/kg [6-12 mg/m^2] i.v.) puede ser útil cuando se necesita una reducción rápida del recuento de trombocitos. En algunos pacientes ancianos que no responden a otros fármacos, es adecuada una dosis inicial de busulfano de 2 mg/día a 4 mg/día.

e. AAS. El AAS, en dosis de 81 g/día a 325 mg/día puede controlar la eritromelalgia y problemas vasooclusivos similares, pero está contraindicado en pacientes con antecedente de síntomas hemorrágicos. Puede ser útil en pacientes gestantes, en quienes los fármacos anteriores están contraindicados.

3. **Evolución y resultados.** La evolución de la TE suele ser indolente, particularmente en los pacientes jóvenes. La mediana de supervivencia supera los 15 años y algunos pacientes parecen tener una expectativa de vida normal. La transformación a MFP, SMD o leucemia aguda se produce en el 5 % al 10 % de los casos. La trombosis es la principal causa de muerte relacionada con TE.

C. Mielofibrosis primaria

1. **Diagnóstico.** La mielofibrosis primaria (MFP) es un trastorno clonal de los citoblastos, caracterizado por fibrosis reactiva (no clonal) intensa de la médula ósea, esplenomegalia (con frecuencia, masiva), que refleja hematopoyesis ectópica en el bazo e hipertensión portal y la presencia de granulocitos inmaduros y eritrocitos nucleados en sangre periférica (cuadro hematológico leucoeritroblástico), más eritrocitos en forma de lágrima (dacriocitos) y trombocitos gigantes. Es frecuente observar inicialmente elevaciones leves o moderadas de los recuentos leucocítico y plaquetario; más adelante, predominan las citopenias.

   Se observa la mutación JAK2 V617F en aproximadamente el 50 % de los pacientes con MFP. También puede observarse un cariotipo anómalo en alrededor del 50 %, que conlleva una supervivencia menor. Otros factores pronósticos adversos son la edad avanzada, la anemia, un recuento leucocítico inferior a 4 000/µl o mayor de 30 000/µl, trombocitopenia, células blásticas en sangre periférica y síntomas de hipercatabolismo (adelgazamiento, sudoración nocturna, fiebre). Hay que descartar enfermedades que causan fibrosis medular secundaria, como el carcinoma metastástico, la tricoleucemia y las infecciones granulomatosas. Al igual que en la TE, la presencia de una mutación JAK2 V617F o una mutación MPL puede ser útil para descartar la fibrosis medular reactiva. Sin embargo, la ausencia de estos dos marcadores no descarta la presencia de una NMP. Por tanto, en los casos en los que no se encuentra un marcador clonal, hay que descartar causas de fibrosis medular reactiva. De nuevo, la histología de la médula ósea combinada con otros datos clínicos y analíticos ayudará a establecer el diagnóstico de MFP. Hay que analizar BCR-ABL para descartar la presencia de una LMC y no deben encontrarse los criterios diagnósticos de otra neoplasia mieloide. Los criterios menores, que ayudan a establecer el diagnóstico de MFP, son la leucoeritroblastosis, el aumento de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa, la anemia y la esplenomegalia palpable. Las causas principales de muerte en la MFP son la insuficiencia medular, la infección, la hipertensión portal y la transformación leucémica. Los casos de SMD con fibrosis medular se confunden con facilidad con la MFP. La mielofibrosis tras la policitemia es clínicamente indistinguible, pero conlleva un mal pronóstico que evoluciona hacia la leucemia aguda en el 25 % al 50 % de los pacientes (en comparación con el 5 % al 20 % de la MFP de nueva aparición). También puede existir una leucemia megacarioblástica aguda (M7) con un cuadro de mielofibrosis, y confundirse con una MFP.

   Para diagnosticar una MFP deben cumplirse los tres criterios mayores y dos criterios menores:

   - criterios mayores:
     - Presencia de proliferación y atipia megacariocítica, acompañada de fibrosis colágena o de reticulina; si no existe una fibrosis de reticulina importante, los cambios megacariocíticos deben acompañarse de un

aumento de la celularidad medular caracterizado por proliferación granulocítica y, con frecuencia, disminución de la eritropoyesis (enfermedad en fase celular prefibrótica).

- No deben cumplirse los criterios de la OMS para PV, LMC, SMD u otros trastornos mieloides.
- Demostración de la mutación JAK2 V617F u otro marcador clonal (p. ej., MPL W515K/L) o, en ausencia de los marcadores clo nales anteriores, ausencia de signos de fibrosis medular secundaria.

- Criterios menores:
  - Leucoeritroblastosis
  - Aumento de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa
  - Anemia
  - Esplenomegalia palpable.

2. Pautas terapéuticas. La MFP tiene una evolución mucho más agresiva que la TE y la PV, y los tratamientos comprenden preparaciones de andrógenos (p. ej., fluoximesterona o danazol), corticoesteroides, epoetina y lenalidomida. Debe considerarse la esplenectomía en los pacientes con hipertensión portal, para mejorar la anemia (debida a secuestro) o para el alivio sintomático del dolor abdominal o de problemas con la alimentación. La radioterapia puede ser útil para el alivio paliativo, pero se observa un aumento significativo del riesgo de neutrocitopenia e infección.

Se considera que el alotrasplante de citoblastos es la única opción terapéutica que cura a los pacientes con MFP. Esta opción debe tenerse en cuenta en pacientes jóvenes con un riesgo intermedio/elevado de MFP. En los pacientes de más de 60 años, una opción razonable sería una pauta de acondicionamiento de intensidad reducida. Existen estudios en curso que evalúan la eficacia de los inhibidores de la cinasa JAK y, en el contexto del beneficio clínico, pueden llegar a cambiar la evolución de la enfermedad. La intervención está indicada en las situaciones siguientes:

a. Anemia. Se recomiendan los andrógenos (p. ej., enantato de testosterona, 600 mg i.m. a la semana, o fluoximesterona, 10 mg v.o. dos a tres veces al día en los hombres; danazol, 400-600 mg/día v.o. en las mujeres), que además reducen las necesidad de transfusión en el 30 % al 50 % de los pacientes. Deben probarse los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 40 (mg/m^2)/día v.o. cuando exista hemólisis manifiesta. La epoetina es útil en un porcentaje reducido de pacientes, pero se necesitan grandes dosis; no es probable que se produzca respuesta si la concentración de eritropoyetina sérica es mayor de 200 mUI/ml. En estudios limitados, se ha documentado una mejoría de las citopenias o de la necesidad de transfundir en el 20 % al 50 % de los pacientes con MFP tratados con dosis bajas de talidomida (50 mg/día) o lenalidomida (5-10 mg/día).

Los pacientes con MFP llegan a depender de las transfusiones; se aconseja instaurar pronto un tratamiento con quelantes del hierro.

b. Esplenomegalia. La esplenomegalia masiva puede causar citopenia, hipertensión portal, hemorragia por varices, dolor abdominal o

compresión de órganos adyacentes. Los síntomas de anorexia, cansancio y los síntomas de hipercatabolismo pueden ser importantes. La primera opción para el control mediante tratamiento mielosupresor es la hidroxiurea, que se administra del mismo modo que para tratar la PV. También pueden considerarse el melfalán (2,5 mg v.o. trse veces a la semana, con aumentos de hasta 2,5 mg/día cuando se toleran) y el busulfano (2 mg/día en pacientes ancianos). El interferón α también produce respuestas en algunos casos.

La radioterapia en dosis de 50 cGy a 200 cGy es eficaz para mejorar la esplenomegalia, pero causa citopenias en el 40 % de los pacientes. En ocasiones, está indicada en tumores hematopoyéticos extramedulares que causan síndromes de compresión o en el dolor óseo. La esplenectomía está indicada en casos seleccionados muy rigurosamente, pero conlleva una mortalidad y una morbilidad perioperatorias importantes por hemorragia, sepsis y trombocitosis postoperatoria.

C. Intento de curación. El alotrasplante de citoblastos de donantes compatibles parece poder curar la afección, aunque la mortalidad relacionada con el trasplante es elevada en los pacientes con MFP mayores de 45 años. Los pacientes de menos edad con una esperanza de vida inferior a 5 años parecen ser candidatos razonables. Los índices de resultados eficaces igualan los de otros trastornos hematológicos, y se ha demostrado un efecto de «injerto frente a mielofibrosis». Los alentadores resultados iniciales con el alotrasplante de citoblastos no mieloablativo sugieren que esta modalidad puede ser la opción más adecuada, para los pacientes de edad avanzada con MFP.

3. Nuevos tratamientos

a. Inhibidores de JAK2. El descubrimiento de las vías JAK en los pacientes con MFP dio lugar a varios estudios clínicos con inhibidores JAK2. El INCB018424 es un inhibidor JAK2 en estudios clínicos avanzados. Se trata de un potente inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 que ha demostrado una actividad clínica prometedora en un estudio en fase I/II en más de 100 pacientes con MFP y MF tras PV/TE. Su uso se asoció a un 50 % de mayor reducción de la esplenomegalia en el 35 % de los pacientes tratados con 10 mg cuatro veces al día o con 50 mg una vez al día, y en el 59 % de los pacientes con dosis de 25 mg dos veces al día. El bienestar de los pacientes mejoró con rapidez y el aumento de peso fue más notable en los pacientes con los menores valores basales de índice de masa corporal, algo que puede deberse a las importantes reducciones asociadas de citocinas inflamatorias en prácticamente todos los pacientes. El tratamiento se toleró bien, siendo el principal efecto tóxico una trombocitopenia reversible de grado 3 o 4.

b. Inmunomoduladores (IMiD). Se ha observado que estas sustancias han producido una actividad clínica interesante en un subgrupo de pacientes con MFP, como mejorías de la anemia, la trombocitopenia y la esplenomegalia, que se cree se deben al efecto sobre el entorno de la

médula ósea. La talidomida y la lenalidomida produjeron respuestas en el 16 % al 34 % de los pacientes. La combinación de lenalidomida y prednisona puede ser más eficaz y segura que el tratamiento con un único inmunomodulador. Actualmente, se encuentran en estudio nuevos fármacos, como la pomalidomida.

c. **Hipometilantes.** La azacitidina y la decitabina están evaluándose en estudios clínicos actualmente en marcha.

II. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo diverso de neoplasias clonales de citoblastos caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz y cambios morfológicos displásicos en una o más estirpes celulares. La afección presenta una mediana de edad de 65 a 70 años, es la neoplasia maligna hematológica más frecuente en el grupo de edad superior a 65 años y afecta a 20 000-30 000 individuos cada año en Estados Unidos. En la población mayor de 60 años, la incidencia es de 1 por cada 500. El 80 % de los casos es de nueva aparición y carece de etiología específica o de causa conocida. En el 20 % restante de casos puede identificarse una asociación al uso previo de quimioterapia, con mayor frecuencia de pautas basadas en dosis elevadas de alquilante o en inhibidores de la topoisomerasa II, o a la exposición a la radiación. Independientemente de que se identifique o no una causa incitadora específica, el proceso fisiopatológico de los SMD es la lesión del ADN en un mielocitoblasto pluripotente con un balance dinámico de cambios secundarios y asociados en las vías celulares intrínsecas de proliferación, diferenciación y apoptosis, junto con efectos extrínsecos del microentorno medular, angiógenos, de citocinas e inmunitarios. Pueden identificarse alteraciones citogenéticas clonales en el 40 % al 50 % de los nuevos casos; las alteraciones más habituales son la pérdida de material cromosómico que afecta a los cromosomas 5, 7, 11, 20 o Y, o una trisomía del cromosoma 8. Podrán identificarse alteraciones citogenéticas en los cromosomas 5 o 7 en el 95 % de los casos relacionados con el tratamiento, y en la mitad de los casos también habrá cambios citogenéticos complejos que afectarán a tres o más cromosomas.

A. Diagnóstico

El cuadro clínico habitual es el de un paciente anciano con anemia macrocítica, con o sin trombocitopenia y neutrocitopenia. Las pruebas iniciales necesarias para el diagnóstico son un hemograma completo con fórmula y un estudio de sangre periférica, aspirado y biopsia medulares con estudio citogenético, recuento de reticulocitos, concentración sérica de eritropoyetina antes de la transfusión, hierro total-capacidad de fijación de hierro total-ferritina, concentraciones de vitamina B_{12} y folato, junto con pruebas de detección del virus de la inmunodeficiencia humana, si existe alguna duda clínica, y tipificación de antígenos leucocitarios humanos (HLA) en los pacientes jóvenes si son candidatos para un trasplante o un tratamiento inmunosupresor agresivo. Sin embargo, ninguna de las pruebas es diagnóstica. El diagnóstico se confirmará a partir del cuadro hematológico de citopenias y morfología displásica de estirpe, apoyado por hallazgos citogenéticos medulares asociados, si hay alteraciones. Los rasgos displásicos habituales que se observan en la médula ósea y en la sangre periférica son: precursores

megaloblastoides, brote y perfil nuclear irregular de normoblastos, hipocromía y punteado basófilo de los eritrocitos, sideroblastos cargados de hierro, hiposegmentación (son características las formas bilobuladas de tipo Pelger-Huet) e hipogranulación de neutrófilos, micromegacariocitos y megacariocitos hipolobulares, y trombocitos hipogranulares. Existen alteraciones funcionales de los trombocitos y los neutrófilos que contribuyen aún más a las citopenias sintomáticas. La médula ósea suele ser hipercelular (aunque el 10 % al 20 % será hipocelular) con un recuento leucocítico bajo. En la biopsia de médula ósea suele apreciarse la localización anómala de precursores inmaduros. Se observará un número variable de mieloblastos, desde el 5 % hasta el 20 %. En el diagnóstico diferencial, se tendrá en cuenta el déficit de vitamina B_{12} y folato, la intoxicación por plomo y el consumo excesivo de alcohol en los pacientes con anemia sideroblástica, la anemia aplásica en los pacientes con hipoplasia medular, la MFP cuando existe fibrosis medular y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

B. Clasificación

La clasificación French-American-British (FAB) de los SMD, de 1976, sigue siendo útil (tabla 20-1). Más recientemente, la OMS modificó esta clasificación para mejorar la relación con subgrupos más homogéneos y evoluciones naturales (tabla 20-2). Los principales cambios: *1)* disminuían el porcentaje de blastos medulares para definir una LMA totalmente florida hasta el 20 % o más, eliminando como categoría la anemia sin respuesta al tratamiento con un exceso de blastos en transformación; *2)* separaron el síndrome 5q-, debido al cuadro clínico y el tratamiento diferentes, y *3)* desplazaron la leucemia mielomonocítica crónica a una categoría aparte de la enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa.

C. Pronóstico

La posible transformación hacia leucemia aguda y la supervivencia se relacionan, en cierta medida, tanto con la clasificación FAB como con la de la OMS, pero se relacionan aún más con el International Prognostic Scoring System (IPSS). Este sistema (tabla 20-3) asigna una puntuación según el porcentaje de blastos medulares, la citogenética medular inicial y la cifra de citopenias periféricas para proporcionar una mejor estratificación de riesgo pronóstica para el paciente; el IPSS puede ser de gran utilidad para orientar las decisiones terapéuticas. Sin embargo, estudios recientes han destacado problemas con el modelo IPSS relacionados con la exclusión de numerosos subgrupos que hoy constituyen una gran proporción de pacientes con SMD (p. ej., SMD secundarios, leucemia mielomonocítica crónica con leucocitosis, tratamiento previo) y su falta de aplicabilidad en la mayoría de los pacientes en programas de investigación, porque muchos habrían sido tratados antes y habrían sufrido un SMD durante un tiempo significativo. Un análisis de múltiples factores pronósticos en 1 915 pacientes con SMD identificó los siguientes factores adversos, e independientes, como valores categóricos y continuos ($p < 0{,}001$): mal estado general del paciente, edad avanzada, trombocitopenia, anemia, aumento de blastos medulares, leucocitosis, anomalías del cromosoma 7 o complejas (≥ 3) y transfusiones anteriores. El nuevo modelo para el pronóstico de los SMD divide a los pacientes en cuatro grupos pronósticos con evoluciones significativamente diferentes (tabla 20-4). El nuevo

modelo explica la duración del SMD y el tratamiento anterior. Puede aplicarse a todos los pacientes con SMD en cualquier momento a lo largo de la evolución del mismo.

TABLA 20-1 Clasificación de subtipos de síndromes mielodisplásicos de la French-American-British (FAB)

Subtipo FAB	Blastos medulares (%)	Células blásticas en sangre periférica (%)	Otros hallazgos	Mediana de supervivencia (meses)
AR	< 5	≤ 1	–	43
ARSA	< 5	≤ 1	≥ 15 % sideroblastos en anillo	73
AREB	5-20	< 5	–	12
AREBt*	20-30 *o*	≥ 5 *o*	Presencia de bastones de Auer	5
LMMC	≤ 20	< 5	Monocitos > 1 000/µl	20

AR, anemia refractaria; AREB, anemia refractaria con exceso de blastos; AREBt, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; ARSA, anemia refractaria con sideroblastos en anillo; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica.

*En un esquema posterior revisado, los casos de AREBt se han clasificado como leucemia aguda.

TABLA 20-2 Clasificación y manifestaciones de los síndromes mielodisplásicos de la Organización Mundial de la Salud

Subtipo	Signos hemáticos	Hallazgos en médula ósea
AR	Anemia; ausencia de blastos	Sólo displasia eritroide; <5 % de blastos
ARSA	Anemia; ausencia de blastos	AR + 15 % o más sideroblastos en anillo
CRDM	Bicitopenia o pancitopenia; ausencia de blastos	Displasia en >10 % de células de dos o más estirpes
CRDM-SA	CRDM	CRDM + 15 % o más de sideroblastos en anillo
AREB		
AREB-1	Sin bastones de Auer; 5 % de blastos	Displasia en una o varias estirpes, más ausencia de bastones de Auer y 5-19 % de blastos
AREB-2	Bastones de Auer o 5-19 % de blastos	Bastones de Auer o 10 %-19 % de blastos
SMD-SC	Citopenias; ausencia de blastos	Displasia en una estirpe, en granulocitos o megacariocitos; <5 % de blastos
SMD con del(5q-) aislada	Anemia; <5 % de blastos	Megacariocitos normales o aumentados

AR, anemia refractaria; AREB, anemia refractaria con exceso de blastos; ARSA, anemia refractaria con sideroblastos en anillo; CRDM, citopenia refractaria con displasia multiestirpe; CRDM-SA, citopenia refractaria con displasia multiestirpe y aumento de sideroblastos en anillo; SMD-SC, síndrome mielodisplásico sin clasificar.

D. Tratamiento

El tratamiento del SMD está orientado por los sistemas de puntuación comentados antes, que incluyen la edad del paciente, la categoría IPSS, la concentración sérica de eritropoyetina, la citogenética si existe síndrome 5q-, y la evaluación del estado HLA en un candidato que vaya a recibir tratamiento inmunosupresor o un alotrasplante de citoblastos. Hay que proporcionar apoyo adecuado con transfusión de hemoderivados a todos los pacientes.

TABLA 20-3 IPSS para los SMD

Factor pronóstico	Valor de la puntuación				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastos medulares (%)	< 5	5-10	–	11-20	21-30
Cariotipo*	Bueno	Intermedio	Malo	–	–
Citopenias**	0-1	2-3	–	–	–

Categoría de riesgo	Puntuación total	Mediana de supervivencia (años)
Bajo	0	5,7
Intermedio-1	0,5-1,0	3,5
Intermedio-2	1,5-2,0	1,2
Elevado	2,5	0,4

*Bueno, cariotipo normal, –Y, 5q- o 20q-; malo, cromosoma 7 anómalo (monosomía, 7q-, etc.); o complejo (tres anomalías separadas); intermedio, el resto de cariotipos anómalos.
**Citopenias definidas por hemoglobina <10 g/dl, neutrófilos <1 500/µl y trombocitos <100 000/µl. (Obsérvese que la IPSS concuerda con la clasificación FAB e incluye pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación que se clasificarían como LMA en el sistema de la OMS).

1. Abordaje general

a. Pacientes de escaso riesgo (IPSS bajo e intermedio-1):

- Si la concentración sérica de eritropoyetina es menor de 500 mUI/ml, se tratará con factores de crecimiento (análogo de eritropoyetina, al que se añade factor estimulador de colonias de granulocitos [G-CSF] si no se observa respuesta en el hematócrito).
- Si no hay respuesta clínica a los factores de crecimiento, se tratará con azacitidina, decitabina o lenalidomida.

b. Pacientes de alto riesgo (IPSS intermedio-2 y elevado):

- Si el paciente es joven y hay un donante disponible, se realizará un alotrasplante de citoblastos.
- Si no es un candidato al trasplante, se utilizará azacitidina, decitabina o lenalidomida.

c. Citogenética 5q-: lenalidomida

d. SMD con signos de hipoplasia:

- Globulina antitimocítica (ATG).
- Ciclosporina A.
- Alemtuzumab.

2. Factores de crecimiento. Los análogos de la eritropoyetina, tanto la epoetina como la darbepoetina, pueden proporcionar una mejoría importante de la hemoglobina en el 15 % al 25 % de los pacientes. En los que presentan una concentración de eritropoyetina sérica inferior a 500 mUI/ml, está indicado realizar una prueba con un análogo de la eritropoyetina. Los pacientes de

escaso riesgo responden mejor que los de riesgo elevado. Por lo general, se necesitan dosis superiores a las utilizadas en las anemias asociadas a quimioterapia. Es adecuado realizar una prueba terapéutica adecuada de 8 a 12 semanas. El G-CSF puede ejercer una acción sinérgica al tratamiento con epoetina, estimulando el potencial del índice de respuesta eritroide hasta el 40 %. Este efecto sinérgico es particularmente eficaz en los pacientes con más del 15 % de sideroblastos en anillo. Debe continuarse el tratamiento con factores de crecimiento para mantener el beneficio logrado.

TABLA 20–4 Sistema de puntuación del M.D. Anderson para los síndromes mielodisplásicos

Factor pronóstico	Puntos
Estado general ≥ 2	2
Edad (años)	
60-64	1
≥ 65	2
Trombocitos, × 103/µl	
< 30	3
30-49	2
50-199	1
Hemoglobina < 12 g/dl	2
Blastos en médula ósea (%)	
5-10	1
11-29	2
Leucocitos > 20 × 103/µl	2
Cariotipo: anomalía en el cromosoma 7 o anomalías complejas (≥ 3)	3
Transfusión anterior, sí	1

Bajo riesgo (puntuación, 0-4): la mediana de supervivencia es de 54 meses y el índice de supervivencia a los 3 años es del 63 %; riesgo intermedio-1 (puntuación, 5-6): la mediana de supervivencia es de 25 meses y el índice de supervivencia a los 3 años es del 34 %: riesgo intermedio 2 (puntuación, 7-8): la mediana de supervivencia es de 14 meses y el índice de supervivencia a los 3 años es del 16 %; riesgo elevado (puntuación ≥ 9: la mediana de la supervivencia es de 6 meses y el índice de supervivencia a los 3 años es del 4 %.

a. Epoetina: 40 000 a 60 000 unidades s.c. dos a tres veces a la semana; si se observa respuesta, se ajustará a la mínima dosis eficaz y se continuará.

b. Darbepoetina: 150 µg/kg a 300 µg/kg s.c. a la semana. Si la respuesta al análogo de eritropoyetina en solitario es inadecuada o inexistente, y sigue estando clínicamente indicado, se añadirá G-CSF.

c. G-CSF (filgrastim): 1 µg/kg a 2 µg/kg s.c., dos a tres veces a la semana, con el análogo de eritropoyetina.

3. Fármacos específicos

a. Azacitidina. Se trata de un fármaco hipometilante que inhibe la metil transferasa del ADN, invirtiendo el silenciado epigenético de la transcripción génica. Lo más probable es que el mecanismo exacto de

acción en el SMD sea multifactorial. En un ensayo clínico referente de fase III se comparó con el tratamiento convencional, y la azacitidina demostró una mejora de la supervivencia (24 meses frente a 15 meses) y de los parámetros de la calidad de vida. En la actualidad, su uso está autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en todos los tipos de SMD en dosis de 75 (mg/m^2)/día s.c. o i.v., durante 7 días cada 28 días, con posibilidad de continuar el tratamiento mientras exista un equilibrio favorable entre el beneficio y la tolerancia. El efecto adverso más frecuente es la mielosupresión, con un índice de infección relacionada con el tratamiento del 20 %. Suele tolerarse muy bien y puede administrarse en el entorno ambulatorio.

b. Decitabina. Es otro hipometilante inhibidor de la ADN metiltransferasa que ha demostrado una actividad importante en los SMD. Los primeros estudios europeos en fase II mostraron unos índices de respuesta hematológica del 50 %, incluso bastante superiores en pacientes de riesgo elevado, según el IPSS. En un estudio clínico referente de fase II en el que se comparó con el tratamiento complementario, se confirmaron índices de respuesta significativos (17 % de respuesta completa o parcial según los criterios del International Working Group, más un 13 % adicional con mejoría hematológica) y un tiempo más prolongado hasta la transformación en leucemia aguda o la muerte, sobre todo en los pacientes con una puntuación de riesgo intermedio-2/elevado en el IPSS, o no sin tratamiento previo. La supervivencia global se prolongó en los pacientes que respondían a la decitabina, en comparación con los que no lo hacían (23,5 meses frente a 13,7 meses). En la actualidad, su uso está autorizado por la FDA para los SMD. En un principio se autorizó la decitabina en dosis de 15 mg/m^2 como infusión intravenosa de 3 h, cada 8 h durante 3 días consecutivos (nueve dosis en total), cada 6 semanas y durante cuatro tandas de forma continua, mientras obtuviera resultados eficaces. La mielosupresión con complicaciones citopénicas es un efecto adverso previsto y frecuente de la decitabina, especialmente en los pacientes con SMD y que ya presentan citopenia. Otros efectos secundarios son las náuseas, la diarrea o el estreñimiento y la tos. Se evaluaron pautas de dosificación más convenientes. La experiencia del M.D. Anderson ha documentado un beneficio clínico global en el 76 % de los pacientes tratados con una pauta modificada de 20 mg/m^2 i.v. durante 1 h al día, durante 5 días consecutivos cada 4 semanas. El estudio clínico ADOPT confirmó la eficacia de esta pauta. En la actualidad, el uso de decitabina está autorizado en Estados Unidos en dosis de 20 mg/m^2 i.v. durante 1 h al día, durante 5 días consecutivos cada 4 semanas.

c. Lenalidomida. Es un inmunomodulador relacionado con la talidomida y con mayor potencia. Sus efectos biológicos son numerosos, entre ellos la inhibición de la angiogenia, la inhibición de las citocinas inflamatorias, la potenciación de las vías inmunitarias y otras respuestas inducidas por

ligandos celulares. En un estudio de referencia de fase II se observaron espectaculares respuestas eritroides en pacientes que no respondían a la epoetina. La mayoría de las respuestas eritroides y citogenéticas se produjeron en el 83 % de pacientes con una deleción 5q-, pero no se limitaron a este grupo de pacientes. En general, mostraron respuestas eritroides el 68 % de los pacientes con una puntuación IPSS baja, el 50 % con una puntuación IPSS intermedia-1 y más de la mitad de los pacientes con citogenética normal. Los pacientes con SMD y riesgo elevado mostraron una respuesta hematológica mucho menos frecuente (20 %), pero los que presentaban anemia refractaria con exceso de blastos que respondían mostraron también disminución del recuento de células blásticas. Su uso está autorizado por la FDA en pacientes con SMD 5q-. Se administran 10 mg/día de lenalidomida v.o. de forma continua mientras se tolere esta dosis; puede reducirse la dosis a una pauta de 21 días de cada 28, o a una dosis de 5 mg si existe toxicidad hematológica grave o persistente. La depresión medular con neutrocitopenia y trombocitopenia, el efecto tóxico más frecuente, depende de la dosis y necesita que se interrumpa en más de la mitad de los pacientes. Otros efectos secundarios generalizados o sistémicos son prurito ligero, diarrea, exantema y cansancio.

4. **Alotrasplante de citoblastos.** Este tratamiento sigue siendo el único capaz de curar, pero está limitado a pacientes más jóvenes y preferiblemente con un donante compatible emparentado. La mortalidad y la morbilidad crónica relacionadas con el tratamiento siguen siendo muy elevadas. Dada la avanzada edad del grupo con SMD, sólo menos del 10 % de los pacientes se consideran candidatos al trasplante. Deberá tenerse en cuenta siempre en pacientes más jóvenes de las categorías de riesgo elevado o de riesgo intermedio-2 del IPSS con hermanos donantes adecuados. Los estudios de los trasplantes muestran índices de supervivencia sin enfermedad del 29 % al 40 %, de mortalidad sin recidiva del 37 % al 50 %, y de recidiva incluso con un donante hermano del 23 % al 48 %. Los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida parecen ser prometedores para su uso en una población de más edad, pero todavía conllevan una mortalidad significativamente elevada.
5. **Quimioterapia intensiva.** No existe un consenso claro sobre el papel de la quimioterapia intensiva en el SMD. Su uso se limita habitualmente a los pacientes de los grupos de riesgo intermedio y elevado del IPSS. La quimioterapia de inducción en la que se utilizan pautas del tipo de la leucemia aguda (p. ej., antraciclina/arabinósido de citosina) pueden provocar respuestas completas en el 50 % al 60 % de los pacientes con SMD, pero las remisiones tienden a ser breves y los resultados presentan una sólida relación con mecanismos de quimiorresistencia asociados al cariotipo. Se ha propuesto que el topotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, tiene una eficacia selectiva favorable en el SMD, aunque su función no está bien establecida, ya que las respuestas son breves y la toxicidad medular, muy

elevada. El papel de la quimioterapia intensiva en el tratamiento de los SMD se limita a pacientes jóvenes con una afección de riesgo elevado, y como puente hacia el alotrasplante. Con la esperanza de reducir al mínimo los efectos tóxicos, se han utilizados dosis bajas de quimioterapia, fundamentalmente con citarabina en dosis de 5 (mg/m^2)/día a 20 (mg/m^2)/día, en forma de inyección s.c. cada 12 h, que se continúa durante 10 a 20 días. Se observan respuestas hematológicas en el 20 % al 30 % de los pacientes, aunque sin beneficio significativo sobre la supervivencia, y puede producirse una grave mielosupresión. La eficacia, la tolerabilidad y la disponibilidad de la azacitidina y la decitabina han sustituido considerablemente al uso de las quimioterapias en dosis bajas en los SMD.

6. **Inmunoterapia.** Los efectos inmunosupresores de la globulina antitimocítica (ATG) pueden ser suficientemente eficaces para lograr la independencia de las transfusiones junto con otras respuestas citopénicas en una tercera parte de un subgrupo seleccionado de pacientes con SMD, sobre todo los de menos edad, con hipocelularidad medular, citogenética normal, menor duración de la dependencia de las tranfusiones y con expresión de HLA DR15.
   - **ATG:** 40 (mg/kg)/día durante 4 días (los efectos adversos habituales son las reacciones a la infusión, la enfermedad del suero [que puede evitarse administrando prednisona de forma simultánea] y la inmunosupresión).

   Se han elegido otros fármacos inmunosupresores con diferentes eficacias. En ocasiones, es útil la prednisona para mejorar las citopenias (alrededor de un 10 % de respuesta global), particularmente en los pacientes con signos de hemólisis. En estudios limitados, se han observado índices elevados de respuesta con la ciclosporina, utilizando 5 (mg/kg)/día a 6 (mg/kg)/día inicialmente, y a continuación, control con ajustes de dosis para mantener concentraciones séricas de 100 ng/ml a 300 ng/ml.
   - **Alemtuzumab:** administrado en dosis de 10 mg/día i.v., se utilizó recientemente en 21 pacientes con SMD. Se documentaron respuestas en el 74 %: cinco de siete pacientes con citogenética anómala obtuvieron una respuesta citogenética completa. El cálculo de la supervivencia sin recidiva a los 3 años es del 50 %.
7. **Otros fármacos** han demostrado un beneficio hematológico limitado en los SMD. Sin embargo, con la disponibilidad de la azacitidina, la decitabina y la lenalidomida, y con un índice terapéutico muy reducido de la amifostina o el trióxido de arsénico, su uso debe ser poco frecuente salvo en un estudio clínico.

   La piridoxina en una dosis diaria de 100 mg a 200 mg es un intento razonable en los pacientes con un aumento del número de sideroblastos en anillo; sin embargo, el beneficio es poco frecuente. Están evaluándose en diversos estudios clínicos tratamientos en desarrollo centrados en la angiogenia, la apoptosis, las citocinas, la farnesil transferasa, la tirosina cinasa y la histona desacetilasa, u otras vías epigenéticas de la ADN metiltransferasa, individualmente o combinadas.
8. **Tratamiento complementario**

a. Anemia. En la mayoría de los pacientes con SMD se necesitarán transfusiones de eritrocitos para mantener una buena calidad de vida. Según la necesidad y la mejoría de los síntomas, deberá individualizarse una hemoglobina objetivo (generalmente, > 9 g/dl). En todos los pacientes deben usarse concentrados de hematíes sin leucocitos, con hemoderivados radiados y negativos para citomegalovirus (CMV) (si el paciente no presenta anticuerpos frente a CMV) en posibles candidatos a alotrasplantes.

b. Sobrecarga de hierro y tratamiento quelante. Tras haber transfundido 20 unidades a 30 unidades de hematíes, puede producirse una hemocromatosis secundaria con disfunción cardíaca, hepática, endocrina y hematopoyética. El tratamiento quelante puede mejorar la función visceral y medular, y debe ser una importante posibilidad que considerar en los pacientes con una necesidad progresiva de transfusión en los que se prevé una supervivencia de varios años, así como en los pacientes con una disfunción manifiesta relacionada con la sobrecarga de hierro. A partir de un umbral transfusional de 20 unidades a 30 unidades, deberá iniciarse el control de las concentraciones de ferritina, instaurándose el tratamiento quelante cuando la ferritina muestre cifras superiores a 2 500 μg/l. El objetivo del tratamiento es reducir las cifras de ferritina a menos de 1 000 μg/l.

- Infusión de deferoxamina, 1 g a 2 g durante la noche (8-12 h) s.c., 5 a 7 noches a la semana; *o*
- Deferasirox, 20 (mg/kg)/día v.o., diluido en agua o zumo de naranja o manzana en ayunas. Los efectos tóxicos son similares a los de la deferoxamina, con náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y dolor abdominal, pero también con un posible aumento de la creatinina sérica. La mayor disponibilidad de este quelante oral probablemente mejorará de forma considerable este aspecto del tratamiento complementario de los SMD.

c. Infecciones. La neutrocitopenia y la disfunción de los neutrófilos contribuyen a un riesgo elevado de infecciones bacterianas en los SMD. Los antibióticos siguen siendo el elemento esencial del tratamiento, aunque se desconoce el beneficio de la antibioterapia profiláctica. El G-CSF puede elevar el recuento de neutrófilos en el 90 % de los pacientes con SMD, y su uso a corto plazo puede ser adecuado en los pacientes con neutrocitopenia grave e infección; las indicaciones para el uso prolongado del G-CSF son limitadas.

d. Hemorragia. La trombocitopenia sintomática necesita transfusión de trombocitos. Los trombocitos de un único donante retrasan la aloinmunización, aunque ésta aparecerá finalmente en la mayoría (30-70 %) de los pacientes, limitando los aumentos posteriores de transfusiones de trombocitos. No existe un umbral absoluto para la trans fusión de trombocitos, pero los recuentos inferiores a 10 000/μl conllevan un riesgo de hemorragia espontánea en el SNC. Dos ayudas adicionales para el

control de la hemorragia trombocitopénica son:

- Ácido aminocaproico: 4 mg i.v. durante 1 h, seguido de una infusión continua de 1 g/h; también v.o. en una dosis similar o en una pauta oral más conveniente de 2 g a 4 g cada 4 h a 6 h. Tras 48 h consecutivas de tratamiento suelen aparecer taquifilaxia y pérdida de la estabilización antifibrinolítica.
- La interleucina 11/oprelvekina es una citocina trombopoyética que ha aumentado los recuentos de trombocitos tras la quimioterapia. Una pauta de (10 μg/kg)/día puede elevar los recuentos de trombocitos en determinados pacientes con insuficiencia medular.

Agradecimientos

Los autores se sienten en deuda con los Drs. Peter White y Paul R. Walker, que contribuyeron a las ediciones anteriores de este capítulo. Su trabajo se encuentra en distintos apartados de esta revisión del manual.

Lecturas recomendadas

Enfermedades mieloproliferativas

Barosi G, Hoffman R. Idiopathic myelofibrosis. *Sem Hematol.* 2005;42:248–258.

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353:33–45.

Harrison CN. Platelets and thrombosis in myeloproliferative diseases. In: *American Society of Hematology education program book.* Washington, DC: American Society of Hematology; 2005:409–415.

Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of *JAK 2* in myeloproliferative disorders. *New Engl J Med.* 2005;352:1779–1790.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *New Engl J Med.* 2004;350:114–124.

Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005;23:2224–2232.

Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *Int J Hematol.* 2010;91:174–179.

Síndromes mielodisplásicos

Greenberg PL, Baer MR, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:58–77.

Greenberg P, Cox C, Le Beau NM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89:2079–2088.

Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:91–96.
Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, et al. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood.* 2005;106:803–811.
Kantarjian H, Issa J-P, Rosenfield C, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2006;106:1794–1803.
Kantarjian H, O'Brien S, Giles, F, et al. Decitabine low-dose schedule (100 mg/m^2/course) in myelodysplastic syndrome (MDS): comparison of 3 different dose schedules. *Blood.* 2005;106:2522a.
Kurzrock R, Cortes J, Thomas DA, et al. Pilot study of low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure. *J Clin Oncol.* 2001;19:4165–4172.
List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549–557.
Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacytidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429–2440.
Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292–2302.

21 Linfoma de Hodgkin

Richard S. Stein y David S. Morgan

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna linfoproliferativa que constituye aproximadamente el 1 % de los casos de cáncer en Estados Unidos. La mayoría de los pacientes presentan una afección limitada a los ganglios linfáticos o a estos y el bazo. La médula ósea está afectada en aproximadamente el 5 % de los casos. El LH suele extenderse por contigüidad, lo que permite el uso de radioterapia en muchos pacientes. La edad promedio de inicio de la enfermedad es de 32 años, con una curva de incidencia bimodal: se observa un pico de incidencia antes de los 25 años y otro a los 55 años.

La mayoría de los pacientes con LH se curan con el tratamiento primario. Los que presentan un estadio avanzado de la enfermedad pueden curar con poliquimioterapia, mientras que los que muestran una afección limitada pueden curar con poliquimioterapia y radioterapia reducida, o sólo con radioterapia más ampliada. Un importante objetivo del tratamiento del LH en los últimos 40 años ha sido el reconocimiento y el intento de limitar los efectos secundarios crónicos del tratamiento. Así, la tendencia reciente es evitar el uso radioterapia extensa como tratamiento único en la enfermedad con estadio limitado.

Aunque el LH tiene un índice elevado de curación al principio de la enfermedad, una minoría considerable de pacientes no responde al tratamiento o presenta recidiva tras el tratamiento inicial. Muchos de estos pacientes pueden recuperarse con el tratamiento de rescate. La quimioterapia de rescate puede curar a pacientes tratados inicialmente con radioterapia. Una nueva administración de quimioterapia en dosis habituales o, con mayor frecuencia, la administración de quimiotera pia en dosis elevadas junto con un autotrasplante de blastos, puede curar a pacientes inicialmente tratados con poliquimioterapia. Sin embargo, la posibilidad de curación no debe hacer que médicos y pacientes olviden que aproximadamente el 20 % al 25 % de los pacientes con LH acaba muriendo como consecuencia de la enfer-medad.

En la mayoría de las neoplasias malignas, la supervivencia sin signos de enfermedad es un valioso marcador sustituto de la supervivencia global y, por tanto, la evaluación de la primera es un método útil para escoger el tratamiento inicial óptimo. Sin embargo, en el LH, la eficacia del tratamiento de rescate indica que las opciones terapéuticas que se asocian a mejores supervivencias sin signos de enfermedad no necesariamente producen una mejor supervivencia global cuando se

consideran los resultados del tratamiento de rescate; esto hace que la selección del tratamiento inicial sea algo más sutil. De hecho, dado que la radioterapia y la quimioterapia tienen consecuencias importantes a largo plazo, como tumores malignos secundarios (asociados a mayores campos de radioterapia) o leucemia aguda (asociada a la poliquimioterapia), la supervivencia sin signos de enfermedad puede conceder excesivo valor a un tratamiento específico. Por tanto, puede existir más de una opción terapéutica racional para cada estadio del LH.

I. DIAGNÓSTICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Para diagnosticar un LH hay que realizar una biopsia por escisión de un ganglio afectado, que debe ser analizado por un hematoanatomopatólogo. Se recomienda la biopsia ganglionar en todos los pacientes con linfadenopatías de más de 1 cm de diámetro de más de 4 semanas de duración. Puede sospecharse la existencia de un linfoma, incluido el de Hodgkin, cuando los ganglios pueden moverse con facilidad y su consistencia es gomosa, en lugar de mostrar una dureza pétrea. Sin embargo, estas manifestaciones clínicas no son específicas del LH ni del linfoma en general. Los signos esenciales de la histopatología del LH son la presencia de células de Reed-Stenberg (o variantes) en un entorno inflamatorio mixto. Las células de Reed-Stenberg (RS) del LH clásico (v. a continuación) tienen su origen en los linfocitos B, se tiñen para CD15 y CD30 y son negativas para CD45 y CD20. Siempre que se realiza un diagnóstico de LH en un paciente que presenta una localización extraganglionar o una localización ganglionar por debajo del diafragma, el diagnóstico debe estudiarse con más atención de la habitual.

La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud divide el LH en dos grupos principales: LH clásico y linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (LHNPL). El LH clásico incluye cuatro subtipos: con esclerosis nodular (aproximadamente, el 70 % de los casos), con celularidad mixta (aproximadamente, el 20 %), con predominio linfocítico (menos del 5 %) y con depleción linfocítica (menos del 5 %). El LHNPL (5 % de los LH) es una neoplasia de linfocitos B caracterizada por variantes de células de Reed-Stenberg («células L y H» o «células en palomitas de maíz») que expresan CD20 y no expresan CD30 ni CD15. En cuanto al inmunofenotipo y el comportamiento, el LHNPL tiene similitudes con el LH que no es de bajo grado.

En el pasado, se habló mucho de la importancia pronóstica de los subtipos del LH clásico. Gran parte de la diferencia se explica por el hecho de que el estadio varía junto con la histología. Por ejemplo, el paciente promedio con LH con celularidad mixta presenta un estadio más avanzado que el paciente promedio con LH con esclerosis nodular. Por tanto, suele ser cierto que los pacientes con la variante con esclerosis nodular evolucionan mejor que los que presentan celularidad mixta. Sin embargo, al estratificar los pacientes por estadios, el impacto de la histopatología sobre el pronóstico es mínimo.

II. ESTADIFICACIÓN

Para determinar el tratamiento óptimo para el paciente con LH, es esencial realizar una estadificación precisa. Esta proporciona un punto de partida, de forma que pueda determinarse la integridad de una respuesta cuando se haya completado el tratamiento.

A. Sistema de estadificación de Cotswold

En los pacientes con LH se utiliza la modificación de Cotswold del Sistema de Estadificación de Ann Arbor (tabla 21-1). Desde el punto de vista clínico, se clasifica a los pacientes en uno de cuatro estadios basados en la extensión anatómica de la enfermedad y, además, se clasifican según la ausencia («A») o presencia («B») de síntomas generales (v. a continuación). Además, puede utilizarse el subíndice E (p. ej., II_E) para señalar la afectación de una localización extralinfática principalmente o, con mayor frecuencia, para indicar la extensión directa a un órgano, como una gran masa mediastínica que se extiende al pulmón. El LH en estadio III se subdivide en dos subestadios (estadios III_1 y III_2) según la extensión de la afectación intraabdominal. Sin embargo, como las recomendaciones terapéuticas actuales son las mismas para ambos subestadios, la importancia clínica de esta distinción es escasa.

TABLA 21-1 Modificación de Cotswold del sistema de estadificación de Ann Arbor para el linfoma de Hodgkin

Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
Estadio III_1	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma. La afectación abdominal se limita a la parte superior del abdomen (ganglios esplénicos, del hilio esplénico, celíacos y/o sistema porta hepático)
Estadio III_2	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma. La afectación abdominal incluye ganglios paraaórticos, mesentéricos, ilíacos o inguinales, con o sin afectación de la parte superior del abdomen
Estadio IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más tejidos u órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar asociada
A	Sin síntomas
B	Fiebre, sudoración muy abundante, pérdida de peso
X	Afectación voluminosa de más de una tercera parte de la anchura del mediastino
E	Afectación de una sola localización extraganglionar contigua a una localización ganglionar

B. Puntuación para el pronóstico del LH avanzado (International Prognostic Score [IPS])

En 1998, Hasenclever y Diehl crearon un modelo de pronóstico para el LH avanzado basado en un análisis multifactorial de los pacientes. Se identificaron siete factores portadores de valor pronóstico: albúmina sérica < 4 g/dl, hemoglobina < 10,5 g/dl, sexo masculino, enfermedad en estadio IV, edad ≥ 45 años, recuento leucocítico de ≥ 15 000/µl o superior y recuento linfocítico < 600/µl o < 8 % del recuento leucocítico. En el artículo que presentó este modelo, la

puntuación del pronóstico se relaciona tanto con el intervalo entre el inicio del tratamiento y la recidiva como con el índice de supervivencia global. Sin embargo, la utilidad del IPS está limitada debido a que la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de 0 a 3, con sólo un 12 % de pacientes con una puntuación de 4 y sólo el 7 % con una puntuación de 5 a 7.

C. Pruebas para la estadificación

Antes de la aparición de las técnicas radiográficas modernas y de la medicina nuclear, los médicos se valían de que el LH tiende a extenderse por contigüidad, y se realizaban detalladas descripciones de los patrones de la enfermedad. Por ejemplo, se reconocía que, dado que el conducto torácico convertía en localizaciones contiguas la región supraclavicular izquierda y el abdomen, se encuentra afectación abdominal en el 40 % de los pacientes con manifestaciones supraclaviculares izquierdas y en sólo el 8 % de los que tienen manifestaciones supraclaviculares derechas. Aunque estas interesantes asociaciones eran útiles antes de disponer de las técnicas modernas de diagnóstico por la imagen, en la actualidad se han visto ampliamente superadas por la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (TEP). Los procedimientos que se utilizan para la estadificación del LH son:

1. **Anamnesis.** Al igual que sucede con cualquier paciente, la estadificación de los que sufren LH se inicia con una anamnesis y una exploración clí -nica. Debe prestarse una atención especial a síntomas como el dolor óseo, que podría señalar una localización extraganglionar específica de la enfermedad. Los síntomas que se consideran «síntomas B» son la fiebre, la sudoración nocturna y una pérdida de peso superior al 10 % del peso corporal. En el LH, la fiebre puede mostrar cualquier patrón. El que consiste en días de fiebre elevada separados por días sin fiebre (fiebre de Pel-Ebstein), se ha asociado al LH durante más de un siglo, pero es bastante inusual en la época actual, en la que el diagnóstico de LH suele realizarse al principio de la enfermedad y se inicia la administración de un tratamiento eficaz. El dolor en la localización del LH asociado al consumo de alcohol es un signo poco frecuente, pero puede proporcionar indicios como la localización de la afectación visceral.
2. **Exploración física completa.** Hay que prestar atención a todas las regiones ganglionares y el bazo. Se detecta esplenomegalia en el cuadro inicial en aproximadamente el 10 % de los pacientes con LH. Ello no indica necesariamente que el bazo esté afectado por la enfermedad.
3. **Pruebas analíticas.** Deben realizarse: hemograma completo, velocidad de sedimentación, fosfatasa alcalina sérica y pruebas de función hepática y renal. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas «de un modo inespecífico» en los pacientes con LH y no indican necesariamente que el hígado esté afectado por la enfermedad.
4. **Radiografías de tórax y TC** de cuello, tórax, abdomen y pelvis: se realizan de forma sistemática en todos los pacientes con LH.
5. **Tomografía por emisión de positrones.** Especialmente las técnicas de TEP/TC han demostrado una elevada sensibilidad en el LH. La TEP también

es útil para detectar la recidiva y la enfermedad persistente, por lo que debe realizarse al principio, con el fin de compararla con otras pruebas posteriores. La TEP es especialmente útil cuando la TC realizada tras el tratamiento muestra la presencia de una masa residual, que podría ser una masa residual inactiva o la persistencia del LH. Se ha demostrado el valor de la TEP en numerosos estudios. El más claro de todos ellos es el realizado por Gallamini y cols., en el que se repitió la TEP tras dos tandas de quimioterapia con doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). El tratamiento no se cambió a partir de los hallazgos de la TEP, continuándose con la asociación de ABVD.

La supervivencia sin signos de enfermedad a los 2 años fue del 13 % en los pacientes con resultados positivos en la TEP, en comparación con el 95 % en los pacientes cuyos resultados de la TEP fueron negativos ($p < 0{,}0001$). El objeto de los estudios clínicos en curso es determinar si la modificación de la quimioterapia en los pacientes con resultados positivos en la TEP puede alterar el mal pronóstico en esos casos.

6. **Biopsia de la médula ósea.** Esta prueba casi nunca da un resultado positivo, salvo en los pacientes en los que se detecta una enfermedad en, como mínimo, estadio III mediante otras pruebas. Sin embargo, debido al posible uso de un autotrasplante de médula ósea o un trasplante de blastos como tratamiento de rescate, la biopsia de médula ósea es un estudio inicial razonable en todos los pacientes con LH. Por otro lado, si se prevé el uso de quimioterapia y si el hemograma es normal, la prueba puede omitirse hasta el momento en el que se considere realizar un trasplante de blastos.
7. **Laparotomía de estadificación.** Al difundirse la disponibilidad de la TEP, y debido a la tendencia a tratar con quimioterapia incluso la enfermedad limitada, la laparotomía de estadificación tiene sólo un interés histórico.

III. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

A. Consideraciones generales

El tratamiento del LH debe considerarse estadio por estadio. En la tabla 21-2 se muestra la incidencia de diversos estadios del LH y también se presenta una estimación del índice de curación para cada estadio. Desde un punto de vista histórico, se dispuso de radioterapia potencialmente curativa antes de definirse la quimoterapia curativa, razón por la que ha existido un sesgo tradicional hacia el uso de la radioterapia como único método terapéutico o como parte de una politerapia, siempre que ha sido posible. Por tanto, en un pasado reciente, se ha utilizado la radioterapia en el LH de estadio limitado, e incluso en el estadio IIIa, incluso después de haberse aconsejado el uso de la quimioterapia para el LH, que es más eficaz y segura. Realmente, se dispone sólo de datos limitados acerca del uso de la quimioterapia en solitario en el LH de estadios I y II.

Las complicaciones tardías de la radioterapia en el LH son: cáncer de mama, cáncer de pulmón, hipotiroidismo, cáncer de tiroides, atrofia mus culoesquelética o déficit de crecimiento, coronariopatía, miocardiopatía y valvulopatías. Aunque la incidencia de cada una de estas complicaciones es bastante baja, el riesgo acumulado de muerte por todas ellas puede llegar a ser hasta del 15 % a los 15

años del tratamiento. Por tanto, es razonable considerar la reducción del campo y la dosis de radioterapia, o eliminarla por completo como método en la enfermedad de estadio limitado. En la actualidad se dispone de numerosos artículos sobre la politerapia en el LH de estadio limitado que muestra unos excelentes resultados de supervivencia sin signos de enfermedad; sin embargo, no existen datos que demuestren que la supervivencia global de los pacientes con LH de estadio limitado puede mejorar con esta modificación del tratamiento. Los estudios diseñados para ilustrar la superioridad la politerapia con respecto a la incidencia de efectos secundarios tardíos pueden necesitar un período de seguimiento de 15 a 20 años. Por tanto, tras décadas de acuerdo general respecto a la radioterapia como método óptimo para tratar el LH en estadio limitado, se ha producido un cambio hacia la incorporación de la quimioterapia al tratamiento de estos casos de LH.

TABLA 21-2 Incidencia de estadios y resultados del tratamiento del linfoma de Hodgkin

Estadio	Incidencia relativa (%)	Índice potencial de curación (%)
IA	10	95
IIA	35	85
IB, IIB	13	70
III_1A	12	85
III_2A	8	65
IIIB	12	60
IVA, IVB	10	60

La quimioterapia se ha establecido como el tratamiento óptimo en la enfermedad avanzada. En una serie de estudios de grupos de colaboración estadounidenses en las décadas de 1980 y 1990, se estableció que la pauta ABVD era la más eficaz y la menos tóxica de las pautas. La mayoría de los especialistas, al menos en Estados Unidos, acordaron que esta pauta fuera la monoterapia de elección en la enfermedad avanzada, y de forma secuencial con la RT, en los estadios de enfermedad limitada. Se han propuesto como alternativas dos pautas con múltiples fármacos, la Stanford V del grupo Stanford y la pauta BEACOPP (tabla 21-3) y su variación del German Hodgkin Study Group, aunque en Estados Unidos su uso no se adoptado de forma generalizada. Las pautas habituales no deben alterarse arbitrariamente, ya que la disminución de las dosis puede reducir la posibilidad de curación. Aunque la mayoría de los pacientes reciben seis tandas de quimioterapia (p. ej., ABVD) en la enfermedad avanzada, los datos actuales apoyan el uso de un máximo de seis tandas, administrándose el tratamiento hasta lograrse una remisión completa (RC) y, a continuación, durante dos tandas más.

B. Radioterapia

Algunos estudios realizados en la década de 1960 establecieron que la dosis óptima para el control local, si se utiliza la radioterapia como modalidad de terapia única, era de 36 Gy a 40 Gy administrados durante 3,5 a 4 semanas.

Con los equipos actuales, puede administrarse la radiación adecuada a las zonas afectadas al mismo tiempo que se protegen los tejidos adyacentes. Como resultado, la neumonitis y la pericarditis causadas por la radiación sólo se producen en ocasiones excepcionales. Debido a la aparición habitual de hipotiroidismo y, con menos frecuencia, de cáncer de tiroides en los pacientes que reciben radiación sobre la glándula tiroidea, hay que controlar anualmente sus concentraciones de tirotropina (TSH), desde los 8 a 10 años de haber administrado la radioterapia. Los pacientes con concentraciones de TSH elevadas, incluso aunque permanezcan eutiroideos desde el punto de vista clínico, deben recibir tratamiento restitutivo con hormonas tiroideas para limitar la estimulación de la glándula tiroidea radiada por las concentraciones elevadas de TSH. Aunque la radioterapia en solitario no se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de leucemia aguda, el uso de radioterapia junto con poliquimioterapia (especialmente tratamiento alquilante como con la antigua pauta con mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona, MOPP) se ha asociado a riesgo de sufrir leucemia no linfocítica aguda de hasta el 7 % al 10 % en los 10 años siguientes al tratamiento.

TABLA 21-3 Pautas de quimioterapia aplicadas en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

Pauta	Fármacos y dosis
MOPP	Mecloretamina, 6 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8
	Vincristina, 1,4 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 (no administrar más de 2,5 mg)
	Procarbazina, 100 mg/m^2 v.o. los días 1-14
	Prednisona, 40 mg/m^2 v.o. los días 1-14, sólo las tandas 1 y 4
ABVD	Doxorubicina, 25 mg/m^2 i.v. los días 1 y 15
	Vinblastina, 6 mg/m^2 i.v. los días 1 y 15
	Bleomicina, 10 UI/m^2 los días 1 y 15
	Dacarbazina, 375 mg/m^2 i.v. los días 1 y 15
	Repetir la tanda cada 28 días
Stanford V	Vinblastina, 6 mg/m^2 i.v. las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11
	Doxorubicina, 25 mg/m^2 i.v. las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11
	Vincristina, 1,4 mg/m^2 i.v. (no administrar más de 2 mg), las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12
	Bleomicina, 5 UI/m^2 las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12
	Mecloretamina, 6 mg/m^2 i.v. las semanas 1, 5 y 9
	Etopósido, 60 (mg/m^2)/día i.v. × 2 las semanas 3, 7 y 11
	Prednisona, 40 mg/m^2 v.o. a días alternos las semanas 1-10, con disminución las semanas 11 y 12
	No repetir
BEACOPP*	Bleomicina, 10 UI/m^2 i.v. el día 8
	Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. los días 1, 2 y 3
	Doxorubicina, 25 mg/m^2 i.v. el día 1
	Ciclofosfamida, 650 mg/m^2 i.v. el día 1
	Vincristina, 1,4 mg/m^2 i.v. (no administrar más de 2 mg)
	Procarbazina, 100 mg/m^2 v.o. los días 1-7
	Prednisona, 40 mg/m^2 v.o. los días 1-14
	Repetir cada 3 semanas

i.v., intravenoso; v.o., vía oral.

* La pauta BEACOPP intensificada aumenta la dosis de etopósido a 200 (mg/m^2)/día × 3, aumenta la doxorubicina a 35 (mg/m^2)/día × 1 y aumenta la ciclofosfamida a 1 200 mg/m^2 el día 1. El resto de fármacos y dosis no varían.

Las mujeres con LH que se tratan con radioterapia presentan un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama, y el riesgo es mayor cuanto más jóvenes son éstas en el momento de recibir la radioterapia. Las mujeres tratadas con radioterapia por un LH deberán realizarse mamografías anuales, empezando al cabo de 8 años de finalizar el tratamiento.

C. Tratamiento según el estadio de la enfermedad

1. **Estadios IA y IIA.** Los pacientes con enfermedad en estadio IA se trataban tradicionalmente con radioterapia en manto, cuando la enfermedad se localizaba por encima del diafragma (como sucede en el 95 % de los casos), o con radioterapia pélvica, cuando la enfermedad se manifestaba en un ganglio inguinal. Los pacientes con enfermedad en estadio IIA localizada por

encima del diafragma se trataban en el pasado con radioterapia en manto más radioterapia paraaórtica-esplénica. Sin embargo, en la última década se han acumulado datos que señalan que la radioterapia, tal como se utilizaba tradicionalmente en la enfermedad de Hodgkin, se asocia a un aumento de neoplasias malignas tardías hasta el punto de que son las segundas neoplasias, en lugar de la enfermedad de Hodgkin, la principal causa de muerte en los pacientes en estadio IA y IIA tratados sólo con RT con campo ampliado. Aunque determinados pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia podrían seguir tratándose sólo con radioterapia, el tratamiento de referencia actual para los estadios IA y IIA, según la excelente supervivencia sin signos de enfermedad, es una pauta corta de quimioterapia en forma de cuatro tandas de ABVD seguidos por radioterapia de dosis limitada y sólo sobre el campo afectado.

2. **Enfermedad en estadio II_X con masa mediastínica voluminosa.** Los pacientes con masas mediastínicas voluminosas (diámetro mayor de 10 cm o mayor de un tercio del diámetro torácico) constituyen un problema especial. Cuando estos pacientes, que suelen presentar un estadio II_X, se tratan sólo con radioterapia, el riesgo de recidiva se aproxima al 50 %. En ellos, el tratamiento más utilizado es la poliquimioterapia «en pauta completa» más radioterapia.

   Sin embargo, el valor de un método combinado en los pacientes en estadio II_X no es evidente. Dado que en la mayoría de los pacientes que presentan este estadio de la enfermedad se observa afectación residual al evaluarse con una TC tras completarse la quimioterapia, los pacientes no podían tratarse sólo con quimioterapia cuando las TC eran el mejor método para evaluar la enfermedad residual.

   La introducción de la TEP y los datos que indican que unos índices de recidiva considerablemente mayores en los pacientes con resultados positivos en esta prueba, en comparación con los pacientes con TEP negativas, tras completar la quimioterapia ha simplificado este problema. Un método lógico es tratar a los pacientes en estadio II_X con poliquimioterapia y administrar dosis bajas de radioterapia (20 Gy) sólo a los pacientes con enfermedad residual según los resultados obtenidos en la TEP tras completar la quimioterapia. Cuando se actúa así, la radiación se administra sólo sobre la zona de afectación residual. Será necesario un seguimiento a largo plazo para determinar el valor final del uso de la TEP en la selección de los pacientes que no se tratarán con radioterapia en esta situación clínica.

3. **Estadios IB y IIB, y estadios I o II con otras características desfavorables.** Diversos grupos de colaboración han identificado manifestaciones desfavorables en pacientes con un estadio limitado, entre ellas el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), el subtipo de celularidad mixta y síntomas B. En la época en la que sólo se usaba la radioterapia, solía tratarse a estos pacientes con radioterapia de campo ampliado, probablemente con la idea de que estas características se asociaban a una afectación oculta

más extensa. Aunque los datos disponibles no permiten realizar recomendaciones terapéuticas firmes, los pacientes con estadios I y II desfavorables se tratan con más frecuencia como si tuvieran un estadio más avanzado de la enfermedad (con «pauta completa de quimioterapia»).

4. **Estadios III y IV.** En estos estadios del LH, la poliquimioterapia es el tratamiento de referencia, y la pauta quimioterapéutica ABVD es la habitual en Estados Unidos. Los datos apoyan el uso de seis a ocho tandas, utilizando la regla de «dos tandas después de la mejor respuesta». Este método no incorpora el uso de la TEP. Un abordaje habitual, aunque no está técnicamente demostrado, es interrumpir el tratamiento si la TEP da resultados negativos después de seis tandas.

D. Quimioterapia

En 1970, los investigadores del National Cancer Institute demostraron que la pauta de quimioterapia MOPP podía curar el LH avanzado. Esta observación constituyó uno de los principales logros de la era de la quimioterapia moderna: fue la primera demostración de que un cáncer avanzado del adulto, anteriormente incurable, podía curarse con poliquimioterapia. Este descubrimiento proporcionó la base para el uso de la poliquimoterapia en oncología médica. Sin embargo, estudios más recientes han señalado que la pauta MOPP clásica no es la óptima para los pacientes con LH avanzado.

1. **Dosis y duración del tratamiento.** Los argumentos sobre la selección de la «mejor» pauta no deben dejar de lado los siguientes principios:
   - Los fármacos deben administrarse según las dosis y las pautas prescritas, que no deben modificarse como consecuencia de la aparición de efectos tóxicos, como náuseas y vómitos; estos se controlarán con antieméticos.
   - Cuando las citopenias se deben a la afectación medular por el LH, hay que administrar dosis completas.
   - Se disminuirán las dosis de los alcaloides de la vinca sólo cuando exista íleo, debilidad motora o entumecimiento que afecte a todos los dedos de las manos, y no sólo a las puntas de los dedos.
   - Los pacientes deben tratarse con un mínimo de seis tandas, pero también hasta documentar una respuesta completa y, a continuación, durante otros dos tandas. Si las pruebas son dudosas, es mejor administrar tandas adicionales que interrumpir el tratamiento prematuramente. Sin embargo, muchos médicos interrumpirían el tratamiento si los resultados de la TEP fueran negativos después de la sexta tanda.
2. **Tratamiento clásico con MOPP.** Cuando, a finales de la década de 1960, se administraba inicialmente la pauta MOPP en el 81 % de los pacientes, se obtenía una respuesta completa. De estos pacientes, el 66 % (que representa el 53 % de la serie total) permanecía en remisión completa durante 5 años, y un porcentaje idéntico lo hacía durante 10 años. Por tanto, aunque se han observado recidivas tardías en alguna ocasión, la supervivencia sin signos de enfermedad a los 5 años indica la curación en la mayoría de los pacientes. Dado que el tratamiento de rescate puede curar a los pacientes que no se curan con la quimioterapia inicial, la cifra del 53 % representa una

estimación mínima de la curación del LH avanzado.

3. La **pauta ABVD** fue desarrollada por Bonadonna y cols. en Milán como una pauta no leucemógena y no esterilizante que no presentaba resistencias cruzadas con la pauta MOPP. En un gran estudio aleatorizado, se demostró que la pauta ABVD era superior a la MOPP en cuanto a los índices de remisión y la supervivencia. En un estudio clínico de grupos de colaboración aleatorizado Canellos y cols. (1992) documentaron una tasa libre de progresión del 61 % en pacientes tratados con ABVD; sin embargo, en estudios más recientes se han observado índices de supervivencia sin recidiva del 75 % al 88 % al utilizar ABVD.

Las pautas de quimioterapia que alternan tandas de MOPP con tandas de ABVD o que administran las tandas de forma secuencial han sido evaluadas en estudios clínicos. Ninguna obtuvo mejores resultados en cuanto a eficacia ni en cuanto al perfil de efectos tóxicos que la ABVD.

Aunque algunos investigadores han combinado la quimioterapia con la RT como tratamiento de la enfermedad avanzada, no existen datos de que la adición sistemática de la radioterapia a la poliquimioterapia pueda mejorar lo suficiente los resultados como para compensar el riesgo leucemógeno de esa práctica. Además, aunque podría considerarse el complemento de la poliquimioterapia con radioterapia local en las localizaciones de afectación previamente voluminosa, si la zona en cuestión ha llegado a dar resultados negativos mediante TEP repetidas tras completarse la quimioterapia, la lógica de este método es mínima.

Además, como ya se ha demostrado que el tratamiento de gran intensidad, junto con el trasplante de blastos, es un tratamiento de rescate eficaz en el LH, se han estudiado pautas de inducción más intensas en esta enfermedad. Algunos investigadores alemanes han documentado resultados favorables usando BEACOPP (y BEACOPP intensifica da), y también lo han hecho investigadores de Stanford empleando la pauta Stanford V. En la tabla 21-3 se incluyen las dosis de estas pautas. En un estudio clínico aleatorizado reciente se ha demostrado que la pauta Stanford V era equivalente, aunque no superior, a la pauta ABVD con respecto a la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global. La incidencia de efectos adversos fue similar con ambas pautas, si bien se observó una mayor toxicidad pulmonar en los pacientes tratados con ABVD y más efectos tóxicos no pulmonares en los tratados con la pauta Stanford V. Está en curso un estudio clínico estadounidense de grupos de colaboración (Eastern Cooperative Oncology Group 2496) en el que se comparan las pautas Stanford V y ABVD.

Nunca se ha comparado directamente la pauta BEACOPP con la ABVD, aunque ha demostrado ser superior a una pauta que alterna ciclofosfamida, prednisona, procarbazina y vincristina, y ABVD. Sin embargo, como la pauta ABVD suele contemplarse como superior al uso alterno de MOPP y ABVD, no está claro que el exceso de efectos tóxicos de la pauta BEACOPP, entre ellos la esterilidad, justifique su uso como quimioterapia

habitual en todos los pacientes tratados con quimioterapia.

Ante la ausencia de datos definitivos que señalen que la pauta BEACOPP representa una elección terapéutica mejor, se ha sugerido que la quimioterapia para el LH debe estratificarse según la base de cada riesgo (situación pronóstica inicial) o según la respuesta inicial al tratamiento. Por ejemplo, Dann y cols. han demostrado la posibilidad de utilizar la pauta BEACOPP habitual en pacientes con una IPS inferior a 2 y la BEACOPP intensificada en pacientes con una IPS mínima de 3. Es evidente que esto plantea el interrogante de si se necesita una u otra pauta BEACOPP.

Otra opción es alterar el tratamiento según la respuesta inicial al mismo. Por ejemplo, en el estudio mencionado antes sobre la pauta BEACOPP/BEACOPP intensificada, los pacientes tratados con la pauta intensificada y que presentaron una TEP negativa después de dos tandas, fueron cambiados a la pauta BEACOPP habitual; los pacientes tratados con la pauta habitual y que permanecían con una TEP positiva después de dos tandas fueron cambiados a la pauta intensificada. Hasta la fecha, no hay datos que demuestren la superioridad de este método, aunque se esperan los resultados del estudio clínico.

4. Tratamiento de rescate. El tratamiento de rescate puede curar a los pacientes con LH en los que la enfermedad recidiva tras el tratamiento inicial. Sin embargo, la posibilidad de curación de un paciente con recidiva del LH es mayor si la recidiva es ganglionar en lugar de visceral. Además, la posibilidad de curación es mayor cuando el estadio inicial de la enfermedad es limitado que cuando es avanzado.

En los escasos pacientes tratados sólo con radioterapia que presentan una recidiva ganglionar limitada, puede considerarse la radioterapia adicional. Si la recidiva representa un fracaso marginal en el borde de un campo de radiación, es factible. Sin embargo, si la recidiva se produce dentro de un campo de tratamiento, suele estar contraindicada la radiación adicional de la zona y será necesaria la quimioterapia. Además, ya que se trata a menos pacientes sólo con radioterapia, esta opción no suele ser clínicamente importante.

En los pacientes en los que la enfermedad recidiva tras la quimioterapia, la variable que mejor predice la posibilidad de curación es el intervalo sin enfermedad. El dato es más claro en los pacientes tratados con MOPP. Entre los pacientes tratados inicialmente con MOPP, aquellos cuya respuesta completa duró menos de 1 año presentaron un segundo índice de respuesta completa del 29 %, y sólo el 14 % de estas segundas remisiones duró más de 4 años. Entre los pacientes cuya primera remisión completa duró más de 1 año, el 93 % logró una segunda respuesta completa, y se preveía que el 45 % de estas segundas respuestas iba a durar más de 20 años. Aunque los fármacos usados para obtener la primera respuesta completa pueden ser eficaces como tratamiento de rescate, la tendencia general es utilizar fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto. Así, en los pacientes tratados con MOPP, el tratamiento de rescate utilizado

con mayor frecuencia es la combinación ABVD. Ya que la pauta ABVD se ha convertido en el tratamiento habitual, las pautas consideradas generalmente como de rescate son las formadas por: ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE); etopósido, metilprednisona, citarabina y cisplatino (ESHAP), y gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina (GND; tabla 21-4).

Sin embargo, en lugar de confiar sólo en la quimioterapia de rescate, el método más habitual es seguir algunas tandas con quimioterapia en dosis elevadas junto con autotrasplante de médula ósea o trasplante de hemocitoblastos periféricos.

El tratamiento con dosis elevadas, junto con uno u otro de los trasplantes mencionados, se basa en el razonamiento de que los efectos tóxicos medulares limitan las dosis de los fármacos más eficaces en el LH. Cuando se guardan hemoblastos o médula ósea autólogos y se reinfunden tras la quimioterapia, las dosis de fármacos pueden aumentarse hasta un cantidades que normalmente serían mortales si no se hubieran reinfundido hemocitoblastos. Existen diversas pautas de preparación habituales para su uso junto con el trasplante medular o el trasplante de hemoblastos periféricos, algunas de las cuales se muestran en la tabla 21-5.

No se han llevado a cabo estudios clínicos controlados de la comparación de pautas de preparación para el trasplante autólogo y, en vista de la heterogeneidad de los pacientes con recidivas en cuanto al tratamiento anterior, la sensibilidad terapéutica, la localización de la recidiva y el intervalo de tiempo sin signos de enfermedad, es imposible comparar pautas entre estudios. No obstante, debido a que las mejoras en el tratamiento complementario, como el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (sargramostim), han reducido la mortalidad relacionada con el tratamiento aproximadamente al 5 %, parece que puede lograrse una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad en alrededor del 50 % de los pacientes tratados con autotrasplante medular o trasplante de hemocitoblastos periféricos. Los pacientes que se mantienen sin signos de enfermedad durante intervalos prolongados con el tratamiento habitual son los que parecen tener la mejor probabilidad de lograr una supervivencia prolongada sin enfermedad. En algunos estudios se ha sugerido que el buen estado general y la sensibilidad persistente a la quimioterapia habitual pueden predecir una respuesta excelente al autotrasplante.

TABLA 21-4 Pautas de rescate en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

Pauta	Fármacos y dosis
ICE antes de trasplante de blastos	Ifosfamida, 5 000 mg/m^2 i.v. el día 2 durante 24 h Mesna, en la misma dosis que la ifosfamida, continuamente con ifosfamida, con una dosis adicional tras la ifosfamida VP-16, 100 mg/m^2 i.v. los días 1, 2 y 3 Carboplatino AUC = 5, máximo de 800 mg el día 2
ICE en pacientes con tratamiento intenso previo	Ifosfamida, 1 000 mg/m^2 i.v. los días 1 y 2 (t = 0 a t = 1 h) Mesna, 333 mg/m^2 i.v. 30 min antes que la ifosfamida y 4 h y 8 h después de cada dosis de ifosfamida VP-16, 150 mg/m^2 i.v. dos veces al día los días 1 y 2 Carboplatino, 200 mg/m^2 i.v. los días 1 y 2
ESHAP	VP-16, 60 (mg/m^2)/día i.v. los días 1-4 Metilprednisolona, 500 mg/día i.v. los días 1-4 Cisplatino, 25 (mg/m^2)/día i.v. en infusión continua durante 24 h los días 1-4 Citarabina, 2000 mg/m^2 i.v. el día 5

AUC, área bajo la curva; i.v., intravenoso.

TABLA 21-5 Pautas usadas como preparación para el autotrasplante en el linfoma de Hodgkin

Pautas	Fármacos y dosis
CBV	Ciclofosfamida, 1 800 mg/m^2 i.v. los días –7, –6, –5 y –4 Carmustina, 600 mg/m^2 i.v. el día –3 Etopósido (VP-16), 800 mg/m^2 i.v. los días –7, –6 y –5
CBV	Ciclofosfamida, 1 500 mg/m^2 i.v. los días –5, –4, –3 y –2 Carmustina, 300 mg/m^2 i.v. el día –5 Etopósido (VP-16), 300 mg/m^2 i.v. los días –5, –4 y –3
BEAM	Carmustina, 300 mg/m^2 i.v. el día –6 Etopósido (VP-16), 100-200 mg/m^2 i.v. los días –5, –4, –3 y –2 Arabinósido de citosina, 200-400 mg/m^2 i.v. los días –5, –4, –3 y –2 Melfalán, 140 mg/m^2 i.v. el día –1

i.v., intravenoso.
El día 0 es el día de la reinfusión de células progenitoras. Por tanto, el día –5 sería 5 días antes de la reinfusión.

E. Tratamiento de los síntomas

La fiebre y, en ocasiones, el prurito pueden ser incapacitantes para algunos pacientes con LH. La forma básica de afrontar estos problemas es tratar la enfermedad. Sin embargo, si no responde a los fármacos, este abordaje puede ser una simplificación excesiva, y en estos pacientes puede ser útil la indometacina (25-50 mg v.o. dos veces al día). La experiencia anecdótica también apoya el uso

de otros antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes.

IV. SEGUIMIENTO

Los pacientes con LH que logran una remisión completa y que presentan una recidiva más adelante suelen hacerlo en la misma localización que la enfermedad anterior. El protocolo de seguimiento de los autores consiste en ver al paciente cada 2 meses durante el primer año, cada 3 meses durante el segundo año, cada 4 meses durante el tercero, cada 6 meses durante el cuarto y cada año a partir de entonces. No hay un conjunto de pruebas de referencia para el seguimiento sistemático, pero suele realizarse una TC o una TEP/TC de todo el cuerpo cada 6 meses durante 1 a 2 años y, a continuación, cada año durante los 3 a 4 años siguientes. Si estas pruebas sugieren una recidiva de la enfermedad, se aconseja obtener una confirmación histopatológica antes de iniciar el tratamiento de rescate.

Debido al riesgo de aparición de leucemia aguda tras el tratamiento, se realizará un hemograma completo en cada consulta en los pacientes que hayan sido tratados con poliquimioterapia durante los 8 años anteriores. El control para el hipotiroidismo se comenta en el apartado sobre radioterapia. Aunque el aumento de la velocidad de sedimentación y de la lactato deshidrogenasa pueden ser indicios de recidiva, no suelen utilizarse sistemáticamente estas determinaciones en el seguimiento de control. Dado que las mujeres tratadas con radioterapia por encima del diafragma tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama, se recomienda realizar mamografías anuales a estas pacientes, empezando a los 40 años o a los 8 años de haber completado la radioterapia.

Lecturas recomendadas

Andrieu JM, Ifrah N, Payen C, Fermanian J, Coscas Y, Flandrin G. Increased risk of secondary leukemia after extended field radiation combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1990;8:1148–1154.

Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252–259.

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327:1478–1484.

Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood.* 2007;109:905–909.

DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970;73:881–895.

Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:3810–3821.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced

Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2386–2395.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[^{18}F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3746–3752.

Glick JH, Young ML, Harrington D, et al. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:19–26.

Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599–605.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506–1514.

Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, et al. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J Clin Oncol.* 2000;18:972–980.

Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol.* 2009;27:5390–5396.

Klimo P, Connors JM. An update on the Vancouver experience in the management of advanced Hodgkin's disease treated with MOPP/ABV hybrid regimen. *Semin Hematol.* 1988;25(suppl 2):34–40.

Lister TA, Crowther D. Staging for Hodgkin's disease. *Semin Oncol.* 1990;17:696.

Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability of cure. *J Clin Oncol.* 1992;10:210–218.

Salzman JR, Kaplan HS. Effect of prior splenectomy on hematologic tolerance during total lymphoid radiotherapy of patients with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1972;27:472.

Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:830–848.

Stein S, Golomb HM, Wiernik PH, et al. Anatomic substages of stage IIIA Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep.* 1982;66:733–741.

Vose JM, Bierman PJ, Armitage JO. Hodgkin's disease: the role of bone marrow transplantation. *Semin Oncol.* 1990;17:749–757.

Linfoma no hodgkiniano

Mark Roschewski
y Wyndham H. Wilson

I. INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas en las que los linfocitos (linfocitos B, linfocitos T o linfocitos citolíticos naturales [NK, *natural killer cells*]) se han detenido en varios estadios de diferenciación, han adquirido la capacidad de proliferación clonal y no sufren apoptosis de la forma habitual. Existen enormes variaciones en sus perfiles moleculares, modo de presentación, evolución natural y respuesta al tratamiento. La clonalidad tumoral se establece demostrando el reordenamiento de genes de inmunoglobulinas (Ig) en los linfocitos B, la redistribución de receptores de linfocitos T en estos linfocitos o métodos más sofisticados, como el hallazgo de una translocación citogenética recíproca o reordenamientos moleculares mediante hibridación *in situ* por fluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). El clon maligno prolifera con mayor frecuencia en el sistema linfático, el bazo y la médula ósea, aunque también puede hacerlo casi en cualquier localización extraganglionar, como los huesos, el sistema nervioso central (SNC), el tubo digestivo y la piel. Los factores desencadenantes en los LNH son multifactoriales y se deben a una combinación de alteraciones en la inmunidad antitumoral, cambios en el microentorno local del tumor y, en ocasiones, en la selección antigénica con determinados linfomas que han establecido relaciones tanto con patógenos víricos como bacterianos. Aunque los avances de la medicina molecular han proporcionado información interesante sobre la biología de los LNH, la caracterización total de la génesis de los linfomas todavía no se ha completado, y la etiología exacta de la mayoría de los casos de LNH se considera desconocida.

II. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS LNH

A. Epidemiología

Los LNH constituyen la neoplasia maligna hematológica más habitual en Estados Unidos, con una estimuación de 65 540 casos de LNH en 2010 (35 380 hombres y 30 160 mujeres) y unas 20 210 muertes a causa de la enfermedad. Suponen el 4-5 % de los nuevos casos de cáncer, así como el 3-4 % de las muertes por cáncer. Los LNH son la sexta causa más habitual de cáncer tanto en los hombres como en las

mujeres, aunque muestren una predominancia masculina en casi todos los subtipos. Desde principios de la década de 1970 hasta la década de 1990, la incidencia de LNH en Estados Unidos ha ido aumentando de modo uniforme a un ritmo aproximado de un 4 %. Este aumento ha motivado que algunos autores lo hayan descrito como una epidemia, aunque la incidencia desde 1991 se haya mantenido estable en los hombres y disminuido en las mujeres, hasta un incremento anual del 1,1 %. Los índices de muerte de los LNH ya no siguen aumentando; de hecho, han descendido un 3 % en los hombres y un 3,7 % en las mujeres. Los índices de supervivencia al cabo de 1 año para todos los subtipos de LNH son del 80 %, pero disminuyen al 56 % a los 10 años. Los linfomas de linfocitos B suponen un 80-85 % de los casos; los linfomas de linfocitos T, un 15-20 % de los casos, y los linfomas de linfocitos citolíticos naturales son muy poco frecuentes. Aunque los LNH pueden afectar a personas de cualquier edad, incluidos los niños, la incidencia de esta afección aumenta uniformemente y de un modo claro desde la infancia hasta los 80 años. Gran parte del aumento de la incidencia se ha observado en pacientes entre 50 y 70 años, y la mediana de edad de las personas con LNH ha aumentado en relación con la incidencia; la mediana de edad de los pacientes en el momento de establecer el diagnóstico de LNH se encuentra actualmente entre los 60 y los 65 años, lo que tiene su implicación en lo que respecta a las decisiones terapéuticas.

La incidencia de los LNH también está aumentando en todo el mundo, y existe una cierta distribución geográfica en determinados subtipos de LNH (tabla 22-1). En general, las mayores tasas de incidencia documenta das se sitúan en Estados Unidos, Europa y Australia, y las menores, en Asia. El grupo étnico no parece relacionarse directamente con los riesgos de sufrir LNH, aunque parece existir cierta disparidad en la evolución tras el tratamiento relacionada con la situación socioeconómica de un paciente. Por ejemplo, se ha hallado una asociación entre la situación socioeconómica de pacientes ancianos con linfoma folicular y una peor supervivencia, aunque esta relación aún ha de demostrarse en los pacientes más jóvenes con LNH. No se ha determinado todavía si esta disparidad de resultados representa un menor acceso a la asistencia médica, verdaderas diferencias en grupos étnicos con respecto al tratamiento o diferencias en la biología tumoral.

TABLA 22-1 Distribución geográfica de algunos linfomas no hodgkinianos

Linfoma	Distribución
Leucemia linfocítica de linfocitos T del adulto	Caribe, sur de Japón, África
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T	Europa > Estados Unidos
Linfoma de Burkitt (forma endémica)	Niños en el África ecuatorial
Linfoma gástrico	Norte de Italia
Linfomas de linfocitos T/NK, de tipo nasal	China, nativos americanos
Linfomas intestinales de linfocitos pequeños	Oriente medio

NK, linfocitos citolíticos naturales.

B. Factores de riesgo

El mayor número de diagnósticos de LNH en las décadas de 1970 a 1990 es consecuencia, en parte, de la mejora de las técnicas utilizadas para el diagnóstico, aunque el aumento de los casos de infección por el VIH y el sida en el mismo período fue también otro motivo. Muchos otros factores han contribuido también a la incidencia del LNH (tabla 22-2).

TABLA 22-2 Factores asociados a un mayor riesgo de linfomas no hodgkinianos

Inmunosupresión
Síndromes de inmunodeficiencia congénita
Sexo masculino
Incremento de la edad
Antecedentes familiares de linfoma no hodgkiniano
Fármacos
Inmunosupresores
Fenitoína
Metotrexato
Inhibidores del factor de necrosis tumoral
Exposiciones laborales
Exposición a herbicidas, pesticidas, polvo de la madera, cola epoxi, disolventes
Trabajo en granjas, silvicultura, pintura, carpintería, curtidos

La forma de presentación del LNH puede variar según la geografía, con cuadros extraganglionares en sólo el 15 % al 25 % de los casos en adultos en Estados Unidos, pero con porcentajes mayores en Europa y Extremo Oriente. La agrupación familiar de los LNH desempeña sólo un papel limitado en el aumento, con un riesgo de LNH entre doble y cuádruple en los familiares cercanos de los pacientes con linfoma u otras neoplasias hematológicas. La génesis del linfoma y el estudio de los factores precipitantes se han estudiado mejor en pacientes con estados de inmunodeficiencia. Estas afecciones pueden dividirse en inmunodeficiencias congénitas (o primarias) y adquiridas (o secundarias) (tabla 22-3). Los aspectos comunes a todos estos trastornos son los defectos en la inmunorregulación, particularmente en la inmunidad por los linfocitos T, que produce una proliferación no regulada de linfocitos B en el tejido linfoide, asociada con frecuencia a exposiciones crónicas a antígenos como el genoma del virus de Epstein-Barr (VEB). La inflamación crónica, la hiperactividad inmunitaria y la alteración de la regulación inmunitaria son elementos de trastornos autoinmunitarios que predisponen a los pacientes a sufrir linfoma. La mayoría de los LNH asociados a inmunosupresión son linfomas de linfocitos B, con la excepción del mayor riesgo de linfomas de linfocitos T que se observa en la ataxia telangiectásica y en un pequeño porcentaje de trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT), cuyo origen son los linfocitos T. En el marco del esprúe celíaco, se producirán linfomas extraganglionares de linfocitos T con escasa

frecuencia, como el linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía (LLTAE), y por lo general aparecerán linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T (LHELT) en pacientes con antecedentes de trasplante de un órgano sólido, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus diseminado, linfoma de Hodgkin y paludismo.

TABLA 22-3 Afecciones que predisponen a la aparición de linfoma no hodgkiniano

Congénitas	Adquiridas
Ataxia telangiectasia	Trasplante de órganos sólidos
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Trasplante de citoblastos (mayor si hay depleción de linfocitos T)
	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Inmunodeficiencia combinada grave	Síndrome de Sjögren
Inmunodeficiencia variable común	Artritis reumatoide
Hiperinmunoglobulina M (síndrome de Job)	Tiroiditis de Hashimoto
Hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	Esprúe celíaco
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	Infección palúdica
	Linfoma de Hodgkin

Además del VIH, otros virus presentan asociaciones clínicas específicas a subtipos de LNH (tabla 22-4). La infección crónica por el virus de la hepatitis C suele asociarse a un linfoma de linfocitos B poco activo, y puede observarse infección por *Helicobacter pylori* en más del 90 % de los casos de linfoma de linfocitos B de bajo grado del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) del estómago. En algunos casos de linfomas asociados a antígenos, la erradicación del organismo infeccioso ha logrado la remisión parcial o completa del linfoma.

III. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

Los sistemas de clasificación de los linfomas han cambiado considerablemente y con frecuencia desde que se presentaron por primera vez en la década de 1950. Esto ha supuesto una fuente de enorme confusión para los médicos y controversia entre los anatomohematopatólogos. Incluso la distinción entre «linfoma» y «leucemia» ha sido una fuente de confusión, ya que muchas entidades no pueden clasificarse de forma exclusiva. En general, si la localización de origen es la médula ósea, el trastorno puede clasificarse como una forma de leucemia linfocítica, pero cuando la enfermedad se encuentra tanto en los ganglios como en la médula, la distinción entre leucemia y linfoma es algo arbitraria. Ante tal diversidad clínica, es esencial contar con una clasificación precisa de los LNH con fines científicos y clínicos. Lo ideal sería que un sistema de clasificación identificara tipos de LNH significativos desde el punto de vista científico y clínico,

así como los que son relativamente homogéneos desde un punto de vista clínico, morfológico, inmunitario y genético. Los sistemas han evolucionado al mismo tiempo que la tecnología disponible y los descubrimientos científicos, desde unos que se basan sobre todo en descripciones morfológicas hasta el sistema actual, que incorpora la morfología, las características inmunofenotípicas basadas tanto en la inmunohistoquímica como en la citometría de flujo (tablas 22-5 y 22-6), las alteraciones citogenéticas y moleculares (tablas 22-7 y 22-8) e incluso variables clínicas.

TABLA 22-4 Organismos infecciosos asociados al linfoma no hodgkiniano

Organismo infeccioso	Linfoma
VEB	Linfoma de Burkitt, LDLBG VEB$^+$ del anciano, linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, granulomatosis linfomatoide, TLPT, trastorno linfoproliferativo de linfocitos T VEB$^+$ sistémico de la infancia, linfoma de linfocitos T tipo hidroa vacciniforme
Virus linfótropo humano de linfocitos T de tipo I	LLTA
Helicobacter pylori	MALT gástrico
Hepatitis C	Linfoma de la zona marginal esplénica; linfoma linfoplasmacítico, linfoma ganglionar de la zona marginal, LDLBG
Herpes virus humano 8	Linfoma primario de cavidades, linfoma plasmablástico
Virus de la inmunodeficiencia humana	LDLBG, linfoma de Burkitt, LPSNC, linfoma primario de cavidades, linfoma plasmablástico
Borrelia burgdorferi	Linfoma cutáneo de linfocitos B
Chlamydia psittaci	MALT de anexos oculares
Chlamydia trachomatis	
Chlamydia pneumoniae	
Campylobacter jejuni	MALT del intestino delgado

LDLBG, linfoma difuso de linfocitos B grandes; LLTA, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; LPSNC, linfoma primario del sistema nervioso central; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa; NK, linfocitos citolíticos naturales; TLPT, trastorno linfoproliferativo postrasplante; VEB, virus de Epstein-Barr.

En 1956, Henry Rappaport, del U.S. Armed Forces Institute of Pathology, propuso un sistema de clasificación muy sencillo y reproducible basado en el patrón de crecimiento de la enfermedad (nodular o difuso), así como en el aspecto de las células predominantes, como bien diferenciado, mal diferenciado, indiferenciado o histiocítico. En la década de 1970, apareció el sistema de clasificación de Lukes-Colins-Lennert, que relacionaba la morfología con la estirpe linfocítica, dividiendo las entidades en trastornos de linfocitos B y de linfocitos T según los marcadores de la superficie celular; sin embargo, los sistemas de clasificación seguían sin abordar los problemas clínicos y no se utilizaron de un

modo uniforme a nivel internacional.

En la década de 1980, la New Working Formulation definió amplias categorías de linfomas a partir del pronóstico clínico general de bajo grado, grado intermedio o grado elevado, con el propósito de ayudar al médico a tratar el linfoma. Sin embargo, el sistema no incluía información sobre inmunofenotipos, por lo que era difícil de reproducir y no reconoció nuevas entidades.

En 1944, el International Lymphoma Study Group desarrolló una lista consensuada de enfermedades que podían ser reconocidas por los anatomopatólogos y que parecía enumerar entidades clínicas distintas, denominada *sistema de clasificación Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*. Finalmente, esta lista fue adoptada como sistema de clasificación por la Organización Mundial de la Salud (OMS): el primer acuerdo internacional sobre la clasificación de las neoplasias malignas hematológicas. El sistema de clasificación original (2001) definió enfermedades a partir de cuatro características: morfología, inmunofenotipo, genética e información clínica. La versión actualizada de 2008 (tabla 22-9) aumenta el uso tanto de perfiles moleculares como de cuadros clínicos para definir entidades clinicoanatomopatológicas distintas.

El perfil de expresión génica (PEG) es una técnica nueva y eficaz que permite evaluar la expresión de miles de genes simultáneamente sobre una plataforma sólida. Una vez que esta capacidad de medir patrones de expresión génica en los linfomas llegó a estar disponible, cada vez se hizo más evidente que el comportamiento clínico de las neoplasias linfoides está dirigido por su composición molecular. La importancia de las definiciones moleculares subyacentes de entidades es evidente en el sistema de clasificación de la OMS actualizado en 2008. Entre las nuevas entidades reconocidas en este sistema, se encuentran los linfomas de la «zona gris», que ocupan un lugar intermedio entre dos tipos de linfomas. La inclusión de estas entidades demuestra que, en algunos casos, la capacidad para distinguir entre los linfomas requiere entender su composición genética completa, y que no pueden separarse con facilidad únicamente a partir de los datos clínicos, la morfología, el perfil inmunofenotípico o, incluso, la citogenética.

TABLA 22-5 Inmunofenotipo de las neoplasias habituales de linfocitos B maduros (todos CD20+)*

			CD							
Histología	SIg	CIg	5	10	23	43	103	BCL6	MUM1	Ciclina D1
LLC/LLLP	+	−/+	+	−	+	+	−	−	+ (PC)	−
LLP	+/−	+	−	−	−	−/+	−	−	+	−
Zona marginal esplénica	+	−/+	−	−	−	−	−	−	−	−
Tricoleucemia	+	−	−	−	−	−	+	−	−	+/−
Linfoma MALT	+	+/−	−	−	−/+	−/+	−	−	+	−
Linfoma folicular	+	−	−	+/−	−/+	−	−	+	−/+	−
Linfoma de células del manto	+	−	+	−	−	−/+	−	−	−	+
LDSLBG	+/−	−/+	−	−/+	NA	−/+	NA	+/−	+/−	−
Linfoma de Burkitt	+	−	−	+	−	+/−	NA	+	−/+	−

LDLBG, linfoma difuso de linfocitos B grandes; LLC, leucemia linfocítica crónica; LLLP, linfoma linfocítico de linfocitos pequeños; LLP, linfoma linfoplasmacitoide; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa; NA, no aplicable.
*No son absolutos y los casos individuales pueden variar ligeramente.

TABLA 22-6 Características inmunofenotípicas de neoplasias de linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T maduros habituales*

	CD									
Histología	**3**	**4**	**8**	**7**	**5**	**2**	**30**	**25**	**56**	**EBV**
LLP de linfocitos T	+	+	+/–	+	+	+	–	–	–	–
LGG de linfocitos T	+	–	+	–/+	–/+	+	–	–	–	–
LLTA	+	+	–	–	+	+	–/+	++	–	–
Linfocitos NK agresivos	+C	–	–/+	–	–	+	–	–	+	+
Linfocitos NK/T extraganglionar	+C	–	–/+	–	–	+	–	–	+	+
Linfocitos T asociado a enteropatía	+	–	–/+	+	–	+	–/+	–/+	–/+	–
Linfocitos T hepatoesplénico	+	–	+/–	+	–	+	–	–	+	–
LSPLT	+	–	+	+	–/+	+	–	–	+	–
MF/SS	+	+	–/+	–/+	+/–	+	–	–	–	–
Cutáneo primario γδ	+	–	–/+	–/+	–	+	–	–	+	–
Cutáneo primario CD30+	+	+	–	–	+/–	+	+	+	–	–
LTAI	+	+	–	+	+	+	–	–	–	–
LLTP-SE	+	+/–	–/+	–/+	–/+	+	–/+	–	–	–
LALG, ALK+	–/+	+/–	–/+	–/+	+/–	+/–	++	++	+/–	–
LALG, ALK–	+/–	+/–	–/+	–/+	+/–	+/–	++	++	+/–	–

C, sólo citoplasmático; LALG, linfoma anaplásico de linfocitos grandes; LGG, linfocítico granular de linfocitos grandes; LLTA, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; LLTP, linfoma de linfocitos T periférico; LPL, leucemia prolinfocítica; LSPLT, linfoma subcutáneo tipo paniculítico de linfocitos T; LTAI, linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico; MF/SS, micosis fungoide/síndrome de Sézary; NK, linfocito citolítico natural; SE, sin especificar; VEB, virus de Epstein-Barr.
*No son absolutos y los casos individuales pueden variar ligeramente.

TABLA 22-7 Características moleculares de los linfomas de linfocitos B

			Reordenamientos génicos de inmunoglobulinas	
Histología	**Citogenética**	**Oncogén/ proteína**	**Pesada**	**κλ**
Linfoma linfocítico de linfocitos pequeños*	t(14;19) Trisomía 12, 13q	Bcl-3	+	+
Linfoma linfoplasmacitoide			+	+
Células del centro folicular de grado I y II	t(14;18)	Bcl-2	+	
Zona marginal**	Trisomía 3 t(11;18)		+	
Linfoma de células del manto	t(11;14)	Ciclina-D1	+	
Células del centro folicular de grado III***	t(14;18)	Bcl-2	+	
Linfocitos B grandes****	t(3;14)(q27;q32)	Bcl-6 Bcl-2		+
Primario mediastínico de linfocitos B grandes			+	+
Linfoma/leucemia linfoblástico			+	+/–
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(11p;q24) t(8;22)(q24;q11)	c-myc	+	 λ+ κ+

*La trisomía 12 se observa en el 30 % de los casos, y en el 25 % de los pacientes existen anomalías en 13q.
**Se han observado anomalías citogenéticas en linfomas no hodgkinianos extraganglionares de la zona marginal.
***Existe t(14;18) en el 75-95 % de los linfomas no hodgkinianos de células del centro folicular.
****Se producen reordenamientos de Bcl-2 hasta en el 30 % de los casos de linfomas difusos de linfocitos B grandes, y de Bcl-6 hasta en el 45 % de los casos.

IV. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

A. Establecimiento del diagnóstico

Uno de los aspectos más críticos de la predicción del pronóstico en los LNH todavía se descuida con frecuencia: asegurar la exactitud del diagnóstico anatomopatológico. Para ello, hay que empezar con la idoneidad del procedimiento para obtener la biopsia original, la idoneidad de la muestra de tejido y la selección de una localización representativa. En general, la punción y aspiración con aguja fina no es suficiente para clasificar con exactitud los LNH, debido a las múltiples pruebas necesarias para realizar esa clasificación tan precisa. La preferencia se inclina más hacia las biopsias por escisión de los ganglios linfáticos con el fin de conservar la arquitectura ganglionar, aunque la realización de múltiples biopsias con aguja bastará en las situaciones en las que los ganglios afectados son de difícil acceso. Hay que mantener un umbral bajo para considerar una nueva biopsia en los casos en los que la biopsia original no establece el diagnóstico o en los que persiste alguna duda. Los diagnósticos realizados por centros de referencia concuerdan con los centros médicos universitarios casi en el 95 % de los casos, pero cuando se sospechan linfomas de linfocitos T, la experiencia es esencial, ya que el índice de discordancia puede alcanzar el 15 %.

TABLA 22-8 Características moleculares de los linfomas de linfocitos T

Histología	Citogenética	Oncogén	Reordenamientos génicos TCR
LLC-T/LPL-T	Inv14(q11;q32), Trisomía 8q	Bcl-3	+
Micosis fungoide			+
Linfoma periférico de linfocitos T			+/–
Angioinmunoblástico	Trisomía 3, 5 VEB+		+
LLTA	HTLV I integración +		
Linfocitos T asociado a enteropatía	VEB-		β +
Hepatoesplénico γ/δ			δγ+
LALG	t(2;5)	Alk +	+
Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos T precursores	Variable T(7;9)	Tcl-4	Variable

HTLV, virus linfótropo T humano; LALG, linfoma anaplásico de linfocitos grandes; LLTA, leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; LLC, leucemia linfocítica crónica; LPL, leucemia prolinfocítica; TCR, receptor de linfocitos T; VEB, virus de Epstein-Barr.

B. Estadificación de Ann Arbor

1. **Estudio y pruebas de imagen recomendados.** Antes de iniciar el

tratamiento, es importante determinar la verdadera magnitud de la enfermedad, tanto para establecer el plan terapéutico, como para predecir la probabilidad de lograr una respuesta completa al mismo. La evaluación de la estadificación del paciente con LNH se inicia con una anamnesis centrada en el ritmo o velocidad inicial de la enfermedad, la presencia o ausencia de síntomas B (fiebre, escalofríos, sudoración nocturna muy abundante), las posibles localizaciones de afectación ganglionar y extraganglionar y los signos que sugieren una posible inmunodeficiencia. Al realizar la exploración física, hay que prestar una atención especial a la exploración del anillo de Waldeyer, los ganglios epitrocleares y los ganglios poplíteos, que resultan difíciles de medir en las pruebas radiográficas, así como al examen de las localizaciones de afectación extraganglionar, como la piel y el abdomen, por si se observan signos de hepatoesplenomegalia. En la tabla 22-10 se presentan las pruebas recomendadas que complementan la anamnesis y la exploración física en el momento de establecer el diagnóstico.

TABLA 22-9 Clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (2008)

Neoplasias linfoides de células precursoras

Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B, no especificado

Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B con alteraciones genéticas recurrentes

- t(9:22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- t(v;11q23); MLL reordenado
- t(12 :21)(p13;q22); TE-AML1 (ETV6-RUNX1)
- Con hiperdiploidía
- Con hipodiploidía
- t(5 :14)(q31;q32); IL3-IGH
- t(1:19)(q23;p13,3);E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)

Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos T

Neoplasias de linfocitos B maduros

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños

Leucemia prolonfocítica de linfocitos B

Linfoma de linfocitos B de la zona marginal esplénica

Tricoleucemia

Leucemia/linfoma de linfocitos B esplénico, inclasificable

- Linfoma difuso de linfocitos B pequeños de la pulpa roja esplénica
- Variante de tricoleucemia

Linfoma linfoplasmocítico

Enfermedades de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas

- Cadena pesada γ
- Cadena pesada μ
- Cadena pesada α

Neoplasias de células plasmáticas

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Mieloma de células plasmáticas
- Plasmocitoma óseo solitario
- Plasmocitoma extraóseo
- Enfermedades monoclonales por depósito de inmunoglobulinas

Linfoma de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar tipo MALT

Linfoma de linfocitos B ganglionar de la zona marginal

Linfoma folicular

Linfoma primario cutáneo del centro folicular

Linfoma de células del manto

Linfoma difuso de linfocitos B grandes, no especificado

- Linfoma de linfocitos B grandes rico en linfocitos T e histiocitos
- Linfoma primario difuso de linfocitos B grandes del SNC
- Linfoma primario cutáneo difuso de linfocitos B grandes, de tipo extremidades inferiores
- Linfoma difuso de linfocitos B grandes positivo para VEB

Linfoma difuso de linfocitos B grandes asociado a inflamación crónica

Granulomatosis linfomatoide

Linfoma primario mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes

Linfoma intravascular de linfocitos B grandes

Linfoma de linfocitos B grandes ALK+

Linfoma plasmablástico
Linfoma de linfocitos B grandes con origen en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHH-8
Linfoma primario de cavidades
Linfoma de Burkitt
Linfoma de linfocitos B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Burkitt
Linfoma de linfocitos B, inclasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B y el linfoma de Hodgkin clásico

Neoplasias de linfocitos T y NK maduros
Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica de linfocitos T grandes granulares
Síndrome linfoproliferativo crónico de linfocitos NK
Leucemia agresiva de linfocitos NK
Enfermedades linfoproliferativas de linfocitos T VEB+ de la infancia
- Enfermedad sistémica linfoproliferativa de linfocitos T VEB+ de la infancia
- Linfoma tipo hidroa vacciniforme

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T de tipo nasal
Linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía
Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T
Linfoma subcutáneo tipo paniculítico de linfocitos T
Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
Síndrome de Sézary
Síndromes linfoproliferativos primarios cutáneos de linfocitos T CD30 positivos
Linfomas primarios cutáneos de linfocitos T periféricos, subtipos poco frecuentes
- Linfoma primario cutáneo de linfocitos T γ-d
- Linfoma primario cutáneo de linfocitos T agresivo epidermotrópico CD8 positivo citotóxico
- Linfoma primario cutáneo de linfocitos T pequeños/medianos CD4 positivos

Linfoma de linfocitos T periférico, no especificado
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma de linfocitos grandes anaplásico, ALK+
Linfoma de linfocitos grandes anaplásico, ALK-

Trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia
Trastornos linfoproliferativos asociados a trastornos inmunitarios primarios
Linfomas asociados a infección por el VIH
Trastornos linfoproliferativos postrasplante
- Hiperplasia plasmacítica y trastorno linfoproliferativo postrasplante tipo mononucleosis infecciosa
- Trastorno linfoproliferativo postrasplante polimorfo
- Trastorno linfoproliferativo monomorfo
- Trastorno linfoproliferativo postrasplante tipo linfoma de Hodgkin clásico

Otros trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia yatrogénica

---

NK, linfocitos citolíticos naturales; SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-8, virus del herpes humano 8; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La modificación de Cotswold de la clasificación de Ann Arbor suele utilizarse para estadificar a los pacientes recién diagnosticados de LNH (tabla 22-11). Las pruebas de diagnóstico por la imagen basadas en la anatomía, como la tomografía computarizada (TC) con contraste (o la RM, en los pacientes con alergia a los medios de contras te), son las pruebas de referencia para determinar las cadenas ganglionares afectadas por el linfoma. Se considera que los ganglios linfáticos están afecta dos si el eje mayor mide ≥ 1,5 cm (independientemente del eje menor) o si el eje mayor mide ≥ 1,1 cm y el eje menor mide > 1 cm. Los ganglios linfáticos cuyos ejes miden 1 cm o menos no se consideran afectados. Al determinar el estadio de afectación linfomatosa sólo a partir de pruebas de imagen anatómicas, se pierden ganglios afectados de tamaño normal, y pueden perderse fácilmente localizaciones extraganglionares de la enfermedad, como la afectación ósea, que puede influir en las recomendaciones terapéuticas. La evaluación exacta de la afectación de la enfermedad no sólo es esencial al principio, sino también al valorar la respuesta al final del tratamiento; las pruebas de imagen funcionales, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) pueden ayudar considerablemente en este aspecto.

2. **Obtención de imágenes mediante TEP/TC.** Las TEP con fluorodesoxiglucosa marcada de forma radiactiva (^{18}FDG-TEP) y las TEP/TC aprovechan el mayor índice de utilización de la glucosa (tanto captación como fosforilación) que se observa en muchas células tumorales, en comparación con las células sanas circundantes (efecto Warburg). Así, las ^{18}FDG-TEP pueden proporcionar una medición semicuantitativa de la afectación tumoral en los LNH, que ha demostrado tener una sensibilidad mayor que las pruebas de imagen anatómicas en solitario.

TABLA 22-10 Pruebas recomendadas en los linfomas no hodgkinianos de reciente diagnóstico

- Envío de una muestra adecuada para biopsia con tejido para realizar citometría de flujo y estudios moleculares
- Hemograma completo
- Lactato deshidrogenasa
- Pruebas metabólicas completas
- Ácido úrico
- Microglobulina β_2
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Antígeno de superficie para la hepatitis B
- TC torácica-abdominal-pélvica con contraste
- ^{18}FDG-TEP/TC
- Punción lumbar con citometría de flujo del líquido cefalorraquídeo
- Biopsia medular unilateral (o bilateral) con aspirado
- Evaluación de la fracción de eyección con ecocardiografía o ventriculografía isotópica
- Prueba de embarazo en las mujeres
- Conversación sobre problemas de fecundidad

^{18}FDG, ^{18}F-2-desoxi-D-glucosa; LNH, linfomas no hodgkinianos; TC, tomografía computarizada; TEP, tomografía por emisión de positrones.

TABLA 22-11 Sistema de estadificación de los linfomas no hodgkinianos

Clasificación de Ann Harbor para la estadificación de los linfomas no hodgkinianos

Estadio	Descripción
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o afectación de un solo órgano o localización extralinfático (IE)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares o estructuras linfáticas al mismo lado del diafragma únicamente (II), o con afectación de órgano o tejido extralinfático contiguo limitada (IIE)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), lo que puede incluir el bazo (IIIS), o una localización u órgano extralinfático contiguo limitado (IIIE) o ambas cosas (IIIES)
IV	Focos difusos o diseminados de afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afectación linfática asociada
A	Asintomático
B	Fiebre de origen desconocido, persistente o recidivante, con temperatura superior a 38 °C, o sudores nocturnos muy profusos de un mes de duración o pérdida de más del 10 % del peso corporal en 6 meses de origen desconocido
E	Extensión directa limitada en un órgano extralinfático desde ganglios linfáticos adyacentes
X	Afectación voluminosa (tumor mediastínico de amplitud superior a un tercio del diámetro transtorácico en T5-T6 o diámetro del tumor de más de 10 cm)

Sin embargo, las TEP/TC no carecen de inconvenientes, ya que la captación de ^{18}FDG en las células tumorales y la posterior aparición en la TEP depende de diversas variables relacionadas con el tumor, como el flujo sanguíneo, los transportadores de glucosa, el número de células tumorales y la proliferación tumoral, pero también depende de variables sin relación con el tumor, como el contenido en grasa del paciente, la técnica relativa a la obtención de imágenes, la resolución de la prueba y la interpretación del médico. Sin embargo, las TEP y las TEP/TC se han convertido en las pruebas de referencia en Estados Unidos para ayudar en la evaluación y la estadificación iniciales de los pacientes con linfomas agresivos de reciente diagnóstico. Se calcula que el uso de TEP/TC en el momento del diagnóstico «diferenciará a» un 15 % a un 20 % de los pacientes con LNH, aunque sigue sin estar claro qué efecto tiene esta diferenciación sobre las opciones terapéuticas o los resultados finales.

C. *International Prognostic Index* (IPI)

El pronóstico de los pacientes con LNH recién diagnosticados está claramente relacionado con algo más que la estadificación de Ann Arbor; es habitual determinar el IPI en el momento de realizar el diagnóstico en los pacientes con linfoma de grado intermedio como el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG). La puntuación del IPI estratifica de un modo preciso a los pacientes en cuartiles con probabilidades diferentes en cuanto a respuesta completa, así como en la supervivencia sin enfermedad a los 5 años según la edad, el estadio, el estado general, el número de localizaciones extraganglionares de la enfermedad y la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH). En todos los pacientes, la supervivencia a los 5 años fue del 73 % en los pacientes de bajo riesgo, del 51 % en los pacientes de riesgo bajo/intermedio, del 42 % en los pacientes de riesgo intermedio/ alto y del 26 % en los pacientes de alto riesgo (tabla 22-12). Para los pacientes de menos de 60 años, se desarrolló un sistema pronóstico ajustado para la edad y ligeramente modificado, en el que la supervivencia a los 5 años fue del 83 % en los pacientes de bajo riesgo, del 69 % en los pacientes de riesgo bajo/intermedio, del 46 % en los pacientes de riesgo intermedio/alto y del 32 % en los pacientes de alto riesgo (tabla 22-13).

D. Perfil de expresión génica como marcador pronóstico

En oposición a las variables clínicas que pueden verse dominadas por la magnitud del volumen de enfermedad, se ha puesto un gran interés en tratar de definir y predecir el comportamiento clínico de los linfomas según la expresión de los genes en micromatrices *(microarray)* tisulares. Con la aparición del PEG, que puede analizar al mismo tiempo la sobreexpresión o la infraexpresión de miles de genes en un momento en una muestra tisular de un paciente, se han podido prever los resultados según el perfil molecular del tejido. El mejor ejemplo de ello se encuentra en los LDLBG, que pueden dividirse en tres subtipos: subtipo de linfocitos B del centro germinal (BCG), subtipo de linfocitos B activados (LBA) y linfoma primario mediastínico de linfocitos B (LPMB). Los tres subtipos tienen un pronóstico muy diferente (independiente de la puntuación IPI), y el subtipo BCG responde más favorablemente a las pautas habituales de quimioterapia que el

subtipo LBA; el subtipo de linfocitos B mediastínico es el que presenta un mejor pronóstico general (supervivencias a los 5 años del 59 %, 30 % y 64 %, respectivamente).

TABLA 22-12 Índice pronóstico internacional para los linfomas no hodgkinianos

Factores de riesgo	Definición		Categoría de riesgo	Número de factores de riesgo
Edad	> 60 años		Bajo	0-1
LDH	> 1 X normal	Modelo predictivo →	Intermedio bajo	2
Estado general del ECOG	> 1	Linfoma no hodgkiniano agresivo	Intermedio elevado	2
Estadio	III/IV		Elevado	4-5
Localizaciones extraganglionares	> 1			

Categoría de riesgo	Casos (%)	RC (%)	Supervivencia sin signos de enfermedad a los 5 años o RC (%)	Supervivencia global (%)*
Bajo	35	87	70	73
Bajo/intermedio	27	67	51	51
Elevado/intermedio	22	55	49	43
Elevado	16	44	42	26

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactato deshidrogenasa; RC, remisión completa.
*Histologías: difusa mixta, difusa grande e inmunoblástica.

TABLA 22-13 *International Prognostic Index* ajustado para la edad en el linfoma difuso de linfocitos B grandes*

Pacientes <60 años	0 puntos	1 punto
Estadio	I o II	III o IV
Estado general	0 o 1	≥ 2
Lactato deshidrogenasa	Normal	Elevada

*Categoría de riesgo: riesgo bajo, 0 puntos; riesgo bajo/intermedio, 1 punto; riesgo elevado/intermedio, 2 puntos; riesgo elevado, 3 puntos.

E. Biomarcadores funcionales

Además de proporcionar una herramienta para la estadificación de los pacientes, la ^{18}FDG-TEP también puede actuar como un biomarcador funcional provisional

durante el tratamiento de linfomas agresivos, para prever qué pacientes están respondiendo al tratamiento y qué pacientes probablemente no responderán. Un método adaptado al riesgo, como el basado en la TEP intermedia o precoz, se fundamenta en el principio de que incluso aunque el linfoma remite en muchos pacientes, una minoría significativa no responderá a la quimioterapia. La identificación precoz de los pacientes en los que la quimioterapia será ineficaz puede permitir modificar el tratamiento. Los cambios que sugieren una respuesta al tratamiento aparecen mucho antes en las técnicas de imagen funcionales que en las que proporcionan datos anatómicos, y esta estrategia es la que ha motivado que se investigue su utilización. Lamentablemente, la promesa de este método adaptado al riesgo sigue siendo un tema de estudio, ya que el valor predictivo positivo actual de los estudios mediante ^{18}FDG-TEP está por debajo del nivel óptimo. Sin embargo, los pacientes en los que la TEP proporciona un resultado negativo tras una o dos tandas de quimioterapia tienen un pronóstico mucho más favorable que sus homólogos.

V. TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKINIANO O POCO ACTIVO

El término *linfoma indolente o poco activo* se utiliza para describir la evolución natural de los LNH que se tratan frecuentemente con estrategias de escasa intensidad en el momento de realizar el diagnóstico, ya que pueden no causar síntomas directos a los pacientes durante meses o incluso años. Sin embargo, no deben considerarse «linfomas benignos», porque la mayoría de los pacientes finalmente mueren a causa de la enfermedad. Los LNH indolentes suelen considerarse incurables con las estrategias de quimioinmunoterapia convencionales. Preocupa particularmente el hecho de que estos linfomas man tienen un riesgo perpetuo de transformación en un linfoma más agresivo, y no existen variables predictivas fiables que identifiquen a los pacientes con riesgo de sufrir una transformación de ese tipo. El segundo subtipo más frecuente de LNH en general (~20 %) y, en concreto, de linfoma indolente prototípico es el linfoma folicular (LF). Los principios aplicados al diagnóstico y al tratamiento del linfoma folicular pueden aplicarse a la mayoría de los demás LNH poco activos. En la actualidad, se sabe que el linfoma de linfocitos pequeños (LLP) es biológicamente idéntico a la leucemia linfocítica crónica (LLC), y se define por la ausencia de un componente leucémico. La LLC/LLP tiene propiedades características que obligan a considerarla aparte de los LNH.

A. Anatomía patológica del linfoma folicular

El linfoma folicular se caracteriza por la translocación t(14;18), que coloca el oncogén *BCL2* bajo el control del promotor IgH, lo que desemboca en una alteración y ausencia de regulación de la apoptosis. Desde el punto de vista histológico, existen dos células principales en el centro del folículo normal (centro germinal): el centrocito (célula pequeña escindida) y el centroblasto (células grandes no escindidas). En la clasificación del linfoma folicular según la clasificación de 2008 de la OMS existe un sistema de gradación por el que se puede clasificar este tipo de linfoma en grados I a IIIa-b, según la proporción entre centroblastos y centrocitos. El linfoma folicular de grado IIIb (láminas de centroblastos) es clínicamente indistinguible del LDLBG y suele tratarse con

algoritmos adecuados para LNH de grado intermedio, mientras que los de los grados I a IIIa se consideran LNH realmente indolentes.

B. Sistemas de puntuación para el pronóstico del linfoma folicular

El linfoma folicular presenta un cuadro clínico inicial diseminado que suele afectar a múltiples cadenas ganglionares y a la médula ósea, incluso en los casos en los que la evolución natural del crecimiento tumoral será lenta. Además, es frecuente que los pacientes no presenten síntomas atribuibles a la enfermedad, a pesar de la extensa magnitud de carga tumoral. Por tanto, se han elaborado modelos de puntuación pronóstica para ayudar a prever le evolución de la enfermedad.

A partir del análisis de múltiples variables recopiladas en más de 4 000 pacientes y finalmente validadas en casi 1 000 pacientes, se construyó un índice pronóstico con cinco variables: el *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI; tabla 22-14). Se observó que el sistema de puntuación discriminaba mejor los resultados que el IPI y, de hecho, separa a los pacientes en tres grupos de riesgo con índices variables de supervivencia global a los 5 años, aunque se basa en un método engorroso para determinar el número de localizaciones ganglionares afectadas (criterios del Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires) y es anterior al uso del tratamiento monoclonal anti-CD20 con rituximab, que puede hacer que su empleo caiga en desuso. Sin embargo, a pesar de la extensión de su utilización, el método FLIPI no determina qué pacientes deben recibir tratamiento en el momento de establecer el diagnóstico.

TABLA 22-14 *International Prognostic Index* en el linfoma folicular (FLIPI)

Adjudicar un punto por cada factor:
Edad ≥ 60 años
Estadio III-IV de Ann Arbor
Concentración de hemoglobina < 12 g/dl
Concentración sérica de lactato deshidrogenasa > límite superior del valor normal
Número de localizaciones ganglionares ≥ 5

Puntuación	Grupo de riesgo	SG a los 5 años (%)
0-1	Bajo	90,6
2	Intermedio	77,6
≥ 3	Elevado	52,5

SG, supervivencia global.

En un intento de mejorar el método FLIPI, se realizó un proyecto internacional en más de 1 000 pacientes con un diagnóstico reciente de linfoma folicular; todos recibieron tratamiento basado en el rituximab. También se determinó una puntuación pronóstica a partir de este grupo de datos de cinco variables que también podía separar a los pacientes en tres grupos, y que se denominó *F2* (tabla 22-15). Aunque el modelo F2 sólo ha estado disponible durante un breve período,

sus variables clínicas pueden obtenerse con facilidad y derivó de pacientes tratados con rituximab. Será necesario validar su valor pronóstico con estrategias terapéuticas actuales.

TABLA 22-15 Modelo pronóstico F2

Adjudicar un punto por cada factor:
Edad > 60 años
Concentración de hemoglobina < 12 g/dl
Microglobulina β_2 sérica > límite superior del valor normal
Diámetro mayor del mayor ganglio afectado superior a 6 cm
Afectación de la médula ósea

Puntuación	Grupo de riesgo	SSP a los 3 años (%)	SSP a los 5 años (%)
0	Bajo	90,9	79,5
1-2	Intermedio	69,3	51,2
3-5	Elevado	51,3	18,8

SSP, supervivencia sin progresión de la enfermedad.

C. Principios del tratamiento de elección de los linfomas no hodgkinianos indolentes o inactivos

Existen numerosas opciones terapéuticas para los pacientes con linfoma folicular recién diagnosticado y no tratado, pero no se ha identificado tratamiento curativo alguno. La esperanza de vida de los pacientes con este tipo de linfoma se ha prolongado con el uso del rituximab, pero sigue caracterizándose por una intensa respuesta a los tratamientos iniciales y una recidiva inevitable de la enfermedad. Los pacientes suelen seguir numerosos tratamientos distintos a lo largo de su vida. El único tratamiento que puede ser curativo es el alotrasplante de citoblastos, que sólo es una opción para pacientes muy seleccionados y que conlleva un riesgo inaceptablemente elevado de mortalidad relacionada con el tratamiento en la mayoría de los pacientes.

La «conducta expectante» o la «observación dinámica» es una estrategia adecuada en muchos pacientes hasta que la progresión de la enfermedad causa síntomas no deseados, citopenias progresivas, o amenaza el funcionamiento de un órgano. Comentar esta estrategia con pacientes que, por lo demás, son adecuados para recibir tratamiento es un problema, ya que muchos de ellos presentan enfermedad avanzada y no se sienten cómodos con un retraso del tratamiento. Sin embargo, todos los datos disponibles sugieren que la administración temprana de tratamiento no mejora los resultados y ciertamente conlleva riesgos inherentes que la observación no presenta. Si se utiliza esta estrategia, hay que prestar una atención rigurosa a la evolución de la enfermedad, así como a la identificación de signos de transformación histológica, y la TEP/TC puede añadir información complementaria a este respecto.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20 que ha revolucionado el tratamiento de todos los LNH de linfocitos B desde su aparición, a principios de la década de 2000. El uso de rituximab como fármaco único en los LNH indolentes es una opción terapéutica atractiva para los pacientes débiles, porque presenta relativamente pocos efectos tóxicos aparte de los de la infusión y puede administrarse a pacientes con disfunción orgánica. El uso de rituximab como fármaco único (375 mg/m^2, cuatro a ocho dosis, con mayor frecuencia semanalmente, pero en varios intervalos) en el linfoma folicular proporciona índices de respuesta de hasta el 73 %, con una supervivencia sin progresión de la enfermedad de hasta 3 años de duración. Prolongar la duración del tratamiento hasta 2 años o más puede ser una estrategia incluso más eficaz en algunos pacientes, y parece ser inocua. Sin embargo, en general, el rituximab como fármaco único no es un tratamiento muy eficaz en los pacientes con ganglios de más de 10 cm, y debe reservarse para sólo para los pacientes que no son candidatos a la poliquimioterapia.

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular se trata inicialmente alguna de las pautas de poliquimioterapia habituales añadiendo rituximab (tabla 22-16). Todas estas pautas producen índices de respuesta global que superan el 90 %, con aproximadamente un 50 % de respuestas completas, aunque la duración del mantenimiento de la respuesta y los efectos adversos son variables. El uso de antraciclinas no es obligarorio en los pacientes con linfoma folicular no tratado, pero según el estudio National Lympho-Care (que examinó los modelos de práctica tanto en centros extrahospitalarios como universitarios), la combinación de rituximab con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) sigue siendo la pauta prescrita con mayor frecuencia en Estados Unidos, con alguna variación geográfica. Otras estrategias serían reservar los tratamientos basados en las antraciclinas para los signos de transformación, aunque no existe acuerdo sobre este punto. La combinación de bendamustina y rituximab es una pauta recientemente disponible que se basa en un antiguo anti-neoplásico desarrollado en Alemania oriental en la década de 1940 que, en un reciente estudio aleatorizado que lo comparó con la R-CHOP, ha demostrado unos índices de respuesta sorprendentemente elevados y supervivencia sin progresión, pero con menos efectos tóxicos. Puesto que los pacientes toleran muy bien esta pauta, puede llegar a sustituir a la pauta R-CHOP como pauta de elección en Estados Unidos en los pacientes con linfoma folicular no tratados y en otros linfomas indolentes.

TABLA 22-16 Tratamiento inicial del linfoma poco activo o indolente

Quimioinmunoterapia	Descripción del tratamiento
R-CVP	Rituximab, 365 mg/m^2 i.v. sólo el día 1 Ciclofosfamida, 750 mg/m^2 i.v. sólo el día 1 Vincristina, 1,4 mg/m^2 en inyección intravenosa rápida sólo el día 1 (máximo de 2 g) Prednisona, 100 mg/m^2 v.o. los días 1-5 Cada tanda es de 21 días
R-FND	Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. sólo el día 1 Fludarabina, 25 mg/m^2 i.v. los días 1-3 Mitoxantrona, 10 mg/m^2 i.v. los días 1-5 Cada tanda es de 21 días
BR	Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. sólo el día 1 *Bendamustina, 90 mg/m^2 i.v. los días 1 y 2 Cada tanda es de 28 días

i.v., intravenosa; v.o., vía oral.
*Esta dosis de bendamustina es inferior a la dosis de 120 mg/m^2 administrada cada 21 días autorizada por la U.S. Food and Drug Administration.

Una estrategia terapéutica con resultados impresionantes en estudios en fase II, pero que sigue siendo muy infrautilizada, es el uso de *radioinmunoconjugados* anti-CD20 como el ^{131}I-tositumomab y el ibritumomab tiuxetán. El uso de estos fármacos, conocidos colectivamente como radioinmunoterapia, está autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) tanto como tratamiento inicial del LNH indolente como en una estrategia de consolidación tras la poliquimioterapia inicial. Sin embargo, las barreras a la difusión de su uso son: los problemas del coste y el reembolso económico, la escasa familiaridad con los conjugados y el hecho de que se necesitan otros servicios (medicina nuclear u oncología radioterápica) para utilizarlos. Además, persisten problemas sobre los riesgos a largo plazo de aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento, como la mielodisplasia o la leucemia mieloide aguda, y actualmente no se dispone de datos sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo.

Dado que ninguna de las estrategias anteriores puede esgrimir una superioridad sobre las demás según los datos controlados, la lista de posibles opciones es larga en los pacientes con linfomas poco activos no tratados. Se utilizan numerosas estrategias con distintos tipos de pacientes, y en la actualidad no existe un método de referencia. Sin embargo, probable-mente es importante evitar los fármacos que causan toxicidad medular (fludarabina) en los pacientes que pueden ser candidatos a un autotrasplante en el futuro.

D. Tratamiento de mantenimiento en el linfoma no hodgkiniano poco activo

Puesto que se considera claro y evidente que se producirá recidiva tras el tratamiento inicial en el linfoma indolente, se ha hecho especial hincapié en encontrar estrategias eficaces para el tratamiento de mantenimiento. En este

contexto, el interferón α fue el primer fármaco que se probó, pero no produjo resultados significativos en todos los pacientes y muchos presentaron dificultades de tolerancia. Se han realizado varios intentos de utilizar vacunas contra el cáncer tras la quimioterapia, con resultados diversos. Dado que el rituximab presenta efectos adversos a largo plazo limitados, se ha considerado un fármaco atractivo para este fin. Su uso tras la quimioterapia inicial y la quimioinmunoterapia actual con los resultados recientemente documentados del estudio clínico PRIMA ha demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia sin progresión de la enfermedad, aunque no se ha producido beneficio alguno sobre la supervivencia global. Sin embargo, todavía no hay acuerdo alguno sobre la duración adecuada ni la pauta del tratamiento de mantenimiento, y se han observado efectos adversos como la hipogammaglobulinemia y la neutrocitopenia reversible. Hasta que existan datos a largo plazo que demuestren un claro beneficio sobre la supervivencia global sin efectos adversos inesperados, no puede recomendarse a todos los pacientes, aunque parece ser un método prometedor para prolongar la duración de la respuesta y los intervalos sin tratamiento en muchos pacientes con linfomas indolentes.

E. Otros linfomas indolentes

1. **Linfoma MALT.** Los principios terapéuticos aplicados al linfoma folicular no se aplican a todos los linfomas poco activos, y algunos, como los linfomas MALT extraganglionares (MALTomas), pueden responder al tratamiento de patógenos subyacentes asociados. Los MALTomas pueden producirse en diversas localizaciones, entre ellas la conjuntiva, la glándula tiroidea, las glándulas salivales y el tubo digestivo, y con frecuencia están regidos por antígenos. Los MALTomas que aparecen en pacientes inmunocompetentes tienden a estar localizados y se asocian a una supervivencia mejor que otros linfomas de bajo grado. Resulta particularmente importante el hecho de que muchos MALTomas gástricos asociados a *Helicobacter pylori* responderán al tratamiento antibiótico dirigido sólo a la bacteria y que no necesitarán radioterapia ni quimioterapia.

TABLA 22-17 Sistema de estadificación del linfoma cutáneo de linfocitos T

Estadio I: placas limitadas o generalizadas sin adenopatías ni afectación histológica de los ganglios linfáticos
Estadio II: placas limitadas o generalizadas con adenopatía, o tumores cutáneos sin adenopatía; sin afectación histológica de ganglios linfáticos ni vísceras
Estadio III: eritrodermia generalizada, con o sin adenopatías; sin afectación histológica de ganglios linfáticos ni vísceras
Estadio IV: afectación histológica de ganglios linfáticos o vísceras con lesiones cutáneas; con o sin adenopatías

2. **Linfomas cutáneos de linfocitos T (LCLT; micosis fungoide).** Otro subgrupo de LNH poco activos que merece especial atención son los

linfomas cutáneos. En este tipo de linfomas, se incluye una amplia variedad de enfermedades, tanto de linfocitos B como de linfocitos T, que afectan sobre todo a la piel y que son predominantemente indolentes. El diagnóstico de estos LNH se confunde con frecuencia con el de otros trastornos cutáneos, como el eccema, y no es inusual que se atienda a los pacientes durante varios años antes de realizarse un diagnóstico exacto. El linfoma cutáneo más frecuente es el LCLT, conocido también como *micosis fungoide*. Cuando existe eritrodermia gene-ralizada y afectación de la sangre periférica, el síndrome se conoce como *síndrome de Sézary*. El pronóstico del LCLT depende del estadio de la enfermedad, y existen sistemas de estadificación especiales para esta afección (tabla 22-17). La enfermedad en estadio clínico IA es tan poco activa que no afecta a la esperanza de vida normal, mien-tras que el pronóstico empeora a medida que avanza el estadio de la enfermedad. Pueden observarse placas cutáneas durante años antes de que la afección progrese y presente tumores cutáneos, linfadenopatías o afectación visceral. Con frecuencia, esta progresión clínica se produce asociada a una transformación anatomopatológica hacia un linfoma más agresivo. Si la enfermedad se limita a la piel, puede emplearse tratamiento tópico, como una mostaza nitrogenada de uso tópico, radioterapia de haz de electrones o psoraleno (a menudo con radiación ultravioleta). Cuando existe afectación ganglionar o visceral, pueden utilizarse pautas de poliquimioterapia como las empleadas en los linfomas de grado intermedio. Otros métodos útiles para tratar esta enfermedad son el uso de denileucina diftitox, un anticuerpo frente a CD25, y de bexaroteno, un nuevo retinoide selectivo para receptores X de retinoides (v. cap. 14).

VI. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS DE GRADO INTERMEDIO

A. Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es la neoplasia linfoi de más frecuente en los adultos y representa aproximadamente el 30 % de los casos diagnosticados en Estados Unidos. En la mayoría de los pacientes, responde muy bien a pautas de quimioinmunoterapia y es adecuado un enfoque con intención curativa en la mayor parte de los casos de LDLBG recién diagnosticados. Sin embargo, en una minoría significativa de pacientes recidivará tras la respuesta inicial a la quimioterapia o no responderá a la misma. Recientemente, se han definido los mecanismos moleculares subyacentes a este tipo de linfoma, y en la actualidad se sabe que existe una enorme heterogeneidad genética y que a los diferentes subgrupos les corresponden pronósticos distintos. Los estudios del perfil molecular y de micromatrices de ADN han demostrado que la relación con el estroma (microentorno) así como el subtipo de enfermedad definido por el perfil de expresión génica son importantes para determinar el comportamiento del LDLBG. En el arsenal clínico del tratamiento del LDLBG están empezando a introducirse varios fármacos nuevos dirigidos y es probable que sigan produciéndose descubrimientos terapéuticos interesantes.

Como se indicó antes, el Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project ha

establecido esencialmente tres subtipos de LDLBG con perfiles moleculares muy diferentes: el subtipo BCG, el subtipo LBA y el subtipo LBMP. A partir de conocerse la existencia de diferentes subtipos de LDLBG, se ha reconocido que están relacionados con diferentes vías de transducción de señales para su supervivencia. Las decisiones terapéuticas iniciales no se han modificado sistemáticamente según el subtipo de tejido subyacente, aunque un objetivo alcanzable en el futuro es definir un enfoque terapéutico más «personalizado», basado en la expresión de genes característicos para tumores de pacientes concretos.

Otro concepto emergente relacionado con la biología del LDLBG es el hecho de que determinados subgrupos de estos linfomas contienen mutaciones moleculares que conllevan un pronóstico particularmente grave. En la actualidad, se reconoce que el 5 % al 10 % de los casos de LDLBG posee realmente un reordenamiento en el oncogén c-myc, lo que hace que sea muy proliferativo y que responda menos a las pautas terapéuticas habituales. Dos grupos diferentes han documentado de forma retrospectiva su experiencia con los LDLBG c-myc$^+$, y ambos observaron una supervivencia global característicamente baja en este subgrupo de pacientes. La edición de 2008 del esquema de clasificación de la OMS reconoce que algunos casos de LDLBG c-myc$^+$ pueden ser muy difíciles de distinguir del linfoma de Burkitt (LB), y un estudio de referencia fue capaz de demostrar que, según el perfil de expresión génica, algunos casos de LDLBG real-mente pueden tener una firma molecular similar al LB.

Además del LDLBG c-myc$^+$, en estos linfomas hay otro grupo con un pronóstico desfavorable, que son los que tienen un «doble impacto» con la translocación t(14;18) en *BCL2* (como se observa en el linfoma folicular), además de la translocación c-myc. Se trata de tumores particularmente problemáticos, porque han desarrollado mutaciones tanto en la proliferación como en la alteración de la apoptosis. No se ha llegado a un acuerdo sobre el abordaje correcto de los pacientes de estos subgrupos, aunque cada vez es más importante identificarlos antes, para poder tratarlos con pautas habituales, ya que todos evolucionan de un modo desfavorable.

B. Tratamiento inicial de los linfomas no hodgkinianos de grado intermedio en estadio avanzado

Los principios terapéuticos de combinar antineoplásicos sin efectos tóxicos superpuestos y de administrar la dosis máxima tolerada han definido el abordaje de los LDLBG desde que aparecieron los antineoplásicos en la década de 1960. Las antraciclinas como clase de fármacos se establecieron hace muchos años como los fármacos únicos más importantes en el tratamiento de los linfomas agresivos. En la década de 1980, estudios en fase II unicéntricos sobre pautas de dosis intensivas con ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, bleomicina, vincristina, metotrexato y prednisona (Pro-MACE-CytaBOM); metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona (m-BACOD); y metotrexato más rescate con ácido folínico, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina (MACOP-B) empezaron a documentar lo que parecían ser índices de respuesta considerablemente mejores, en comparación con los índices de respuesta

convencionales observados con el tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP). Sin embargo, un estudio de referencia realizado en 1993 estableció de nuevo el tratamiento CHOP como el eje central con el que todos los nuevos tratamientos se iban a comparar según la supervivencia global.

Antes del rituximab, sólo se conseguía la curación del 30 % al 40 % de los pacientes cuando el LDLBG se encontraba en estadios avanzados de la enfermedad. Casi inmediatamente después de estar disponible, el rituximab superó parte de la quimiorresistencia del LDLBG (posiblemente, solventando la sobreexpresión de *BCL2*) y ha llegado a incorporarse como fármaco habitual en todas las pautas usadas en esta enfermedad, con prácticamente los mismos resultados en cuanto a la mejoría. Siempre que se ha comparado la quimioterapia con rituximab con la quimioterapia sin él, la primera ha demostrado ser superior. Así, el tratamiento de referencia actual consiste en la administración de R-CHOP durante seis a ocho tandas cada 3 semanas en los pacientes con LDLBG en estadio avanzado que no presentan contraindicaciones (tabla 22-18). Algunos autores han aconsejado realizar esfuerzos por administrar la «pauta condensada» cada 14 días junto a factores de crecimiento, y tal vez sea posible, pero en la comparación formal de R-CHOP-14 con R-CHOP-21 no pudo demostrarse una superioridad clara.

En comparación con la administración en inyección intravenosa rápida de la quimioterapia en la pauta R-CHOP, la pauta ajustada a la dosis de etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, prednisona y rituximab (EPOCH-R) utiliza la administración en infusión de fármacos durante 96 h, en un esfuerzo por afectar a las células que no se encuentran en división el primer día del tratamiento. Además, la pauta ajusta la dosis de doxorubicina, etopósido y ciclofosfamida en las tandas posteriores, utilizando el recuento absoluto de neutrófilos como marcador biológico. La pauta EPOCH-R ajustada a la dosis está diseñada para ser eficaz en tumores con mayor proliferación, y los índices de respuesta en estudios unicéntricos y en un estudio clínico multicéntrico en fase II demuestran unos índices de respuesta mayores que los observados en R-CHOP; se esperan con gran interés los resultados de una comparación formal en fa se III entre EPOCH-R y CHOP-R. Hasta que una pauta como EPOCH-R demuestre superioridad en todos los pacientes con LDLBG o en determinados subgrupos, la pauta R-CHOP seguirá siendo la más utilizada en el tratamiento de los LDLBG.

TABLA 22-18 Pautas de quimioterapia para el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B de agresividad intermedia

Poliquimioterapia	Descripción del tratamiento
R-CHOP	Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. el día 1 Ciclofosfamida, 750 mg/m^2 i.v. el día 1 Doxorubicina, 50 mg/m^2 i.v. el día 1 Vincristina, 1,4 mg/m^2 el día 1 (máximo de 2 mg) Prednisona, 50 (mg/m^2)/día v.o. los días 1-5 Cada tanda es de 21 días
R-EPOCH (ajustada a la dosis)*	Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. el día 1 Etopósido, 50 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua durante 96 h Doxorubicina, 10 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua durante 96 h Vincristina, 0,4 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua durante 95 h Prednisona, 60 mg/m^2 por dosis v.o. cada 12 h durante 5 días Ciclofosfamida, 750 mg/m^2 i.v. sólo el día 5 Filgrastim, 5 (µg/kg)/día por vía s.c., empezando el día 6 El tratamiento se repite cada 21 días

i.v., intravenosa; LNH, linfoma no hodgkiniano; s.c., subcutánea; v.o., vía oral.
*EPOCH se ajusta con cada tanda según el nadir del recuento absoluto de neutrófilos y el recuento de plaquetas.

C. Tratamiento inicial de los linfomas no hodgkinianos de grado intermedio localizados

Las opciones terapéuticas actuales para los pacientes con LDLBG en estadio inicial (estadios I o II) suelen utilizar R-CHOP, aunque usan menos tandas y con frecuencia incluyen radioterapia de consolidación sobre las localizaciones afectadas. A diferencia del linfoma de Hodgkin, en el LDLBG en estadio inicial la radioterapia carece prácticamente de función, porque la enfermedad no se disemina a los ganglios contiguos de un modo tan previsible como en el linfoma de Hodgkin, y por lo general tiene células tumorales diseminadas que escapan a la detección en el momento de realizar el diagnóstico. La politerapia con quimioterapia de corta duración seguida de radioterapia se convirtió en el método habitual a partir de un estudio clínico del Southwest Oncology Group a finales de la década de 1990, el cual demostró una mejoría sobre la supervivencia global con este método, aunque sigue sin determinarse si el rituximab ha evitado o no la necesidad de la radioterapia. Por tanto, a la mayoría de los pacientes se les ofrecerá una combinación de R-CHOP durante dos a tres tandas, seguido por radioterapia de consolidación en las localizaciones afectadas. Los índices de supervivencia global a los 5 años documentados con este método superan el 90 %. En los pacientes en los que el riesgo de la radiación pue de superar a su beneficio a largo plazo (mujeres jóvenes con masas mediastínicas no voluminosas), puede ser

razonable utilizar R-CHOP durante seis tandas en lugar de radioterapia de consolidación. Sin embargo, en el tratamiento habitual de los pacientes con una afectación voluminosa (>10 cm), se mantiene la radioterapia de consolidación.

D. Profilaxis del sistema nervioso central

En el momento de establecer el diagnóstico de LDLBG, no es frecuente que exista afectación del SNC (datos de incidencia de sólo el 5 %), pero cuando se produce la recidiva, la afectación sin control del SNC es un signo de muy mal pronóstico. Por tanto, los esfuerzos para poder predecir qué pacientes tienen riesgo de sufrir una afectación del SNC se han centrado en los que presentan afectación extraganglionar, una LDH elevada o ambas cosas en el momento de establecer el diagnóstico. Por acuerdo, a los pacientes que presentan al menos dos localizaciones de afectación extraganglionar (incluida la médula ósea) y unas cifras elevadas de LDH, así como aquellos que tienen «localizaciones santuario» afectadas en el cuadro inicial (testículo, nasofaringe, órbita), se les ofrece una profilaxis del SNC con tratamiento intratecal: generalmente, metotrexato con o sin citarabina. Sin embargo, la administración de profilaxis del SNC está muy poco estudiada y no existe acuerdo sobre la misma. Por tanto, existe una gran variación en los pacientes seleccionados, así como en el número de dosis profilácticas totales administradas.

E. Linfoma primario mediastínico de linfocitos B

Como se indicó antes, el linfoma primario mediastínico de linfocitos B (LPMLB) se ha identificado a partir de que los perfiles de micromatrices de ADN tienen un solo perfil molecular que conlleva un pronóstico relativamente favorable con las estrategias terapéuticas actuales. Desde el punto de vista clínico, presenta algunos rasgos característicos, entre ellos el hecho de que suele afectar a personas jóvenes (generalmente a mujeres) y que, en el momento de la presentación inicial, se localiza en el mediastino. La afectación de la médula ósea y las cadenas ganglionares por debajo del diafragma es muy poco frecuente, lo que hace que el sistema de estadificación de Ann Arbor no sea útil en esta afección. Por tanto, todos los pacientes con este tipo de linfoma se tratan siguiendo los principios de la enfermedad avanzada, con seis a ocho tandas de R-CHOP, general-mente seguidas por radioterapia mediastínica con independencia del estadio. Los datos documentados recientemente sugieren que, con el uso de EPOCH-R ajustada a la dosis puede obviarse con tranquilidad el uso de la radioterapia, si bien se trata de una información que necesita ser validada.

F. Evaluación de la respuesta del kinfoma difuso de linfocitos B grandes

Hallar una pauta terapéutica eficaz tiene la misma importancia que la capacidad para determinar su efecto al final del tratamiento. Un International Working Group ha publicado unas directrices que determinan la respuesta al tratamiento según las mediciones bidimensionales de los grupos ganglionares afectados en el momento de establecer el diagnóstico y al final del tratamiento. Si todos los ganglios se han reducido a un tamaño que no supere 1 cm y han desaparecido los síntomas de la enfermedad, se considera que el paciente presenta una remisión completa. Si la suma del producto de diámetros ha disminuido un 50 %, pero no todos los ganglios miden menos de 1 cm, se considera que la respuesta es parcial. Ya que el tejido necrótico residual y las células inflamatorias suelen impedir que los grupos

ganglionares voluminosos alcancen más de 1 cm de tamaño, el uso de TEP/TC al final del tratamiento es muy útil. En los pacientes con ganglios mediastínicos voluminosos (como los pacientes con LPMLB), el uso de TEP/TC para confirmar una respuesta completa es casi obligado, con objeto de diferenciar entre células tumorales residuales y células destruidas.

G. Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) es un LNH poco frecuente, derivado de linfocitos B pequeños originales. Estos linfomas tienen un patrón difuso, suelen expresar CD5, ser negativos para CD23 y positivos para ciclina D-1, y se asocian a una translocación cromosómica t(11;14). Esencialmente, comparten las peores características de los LNH poco activos o indolentes y de los LNH agresivos, en cuanto a que son prácticamente incurables, pero suelen necesitar tratamiento en el momento de establecer el diagnóstico para evitar una evolución con un empeoramiento rápido. Los tratamientos actuales han mejorado ligeramente la mediana de super-vivencia del LCM, desde 3 a 4 años hasta casi 7 años, aunque sigue siendo uno de los LNH con peor pronóstico.

La característica de la proliferación del LCM, definida por el PEG, ha demostrado un gran valor predictivo de la evolución, en cuanto que los pacientes con las variantes más proliferativas de LCM tienen un pronóstico mucho peor que los pacientes con variantes menos proliferativas. De hecho, un subgrupo de pacientes con LCM suele poder seguir varios años sin tratamiento y disfrutar de una ausencia de progresión de la enfermedad. Se han utilizado variables clínicas, anatomopatológicas y radiográficas para tratar de identificar qué pacientes pueden quedar en observación y qué pacientes deben iniciar inmediatamente el tratamiento, aunque todavía es difícil identificar con exactitud estos subgrupos de un modo prospectivo. Se ha desarrollado una puntuación pronóstica similar a la IPI, denominada *MIPI* (tabla 22-19), que está validándose en la actualidad en numerosos estudios prospectivos.

A pesar del mal pronóstico, el LCM es muy sensible tanto a la quimioterapia como a la radioterapia, con un índice de respuesta global superior al 90 % con el tratamiento R-CHOP. Sin embargo, estas respuestas suelen ser breves y la recidiva del LCM no suele responder a la quimioterapia convencional. Por tanto, la estrategia más frecuente para los pacientes que, por lo demás, encajan con un LCM, es emprender el tratamiento con pautas intensivas de combinaciones basadas en la citarabina y consolidar con tratamiento en dosis elevadas con citoblastos como rescate en la primera remisión completa (tabla 22-20). Es probable que este método no cure, pero sigue sin contarse con datos a largo plazo y es el método de referencia actual para los pacientes con LCM recién diagnosticados.

TABLA 22-19 *International Prognostic Index* para el linfoma de células del manto

Puntos	Edad (años)	EG ECOG	LDH (LSN)	Leucocitos 10^9/l
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	–	0,67-0,99	6,70-9,99
2	60-69	3-4	1,00-1,49	10,00-14,99
3	≥ 70	–	≥ 1,50	≥ 15,00

0-3 puntos = riesgo bajo
4-5 puntos = riesgo intermedio
6-11 puntos = riesgo elevado

Categoría de riesgo	Mediana de la SG
Riesgo bajo	No se ha obtenido
Riesgo intermedio	51 meses
Riesgo elevado	29 meses

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EG, estado general; LDH, lactato deshidrogenasa; LSN, límite superior del valor normal; SG, supervivencia global.

H. Linfomas periféricos de linfocitos T

Se ha observado que los linfomas periféricos de linfocitos T (LPLT) tienen peor pronóstico que los linfomas homólogos de linfocitos B de grado intermedio y, debido a ello, tienen un pronóstico relativamente malo con la excepción de los linfomas anaplásicos de linfocitos grandes ALK+ (LALG). Los LPLT son un grupo heterogéneo de linfomas que constituyen sólo el 5 % al 7 % de los LNH del adulto diagnosticados en Estados Unidos. El International T-cell/NK Lymphoma Project demostró que el uso de una antraciclina en los LPLT no se relaciona con mejores resultados, en comparación con los tratamientos no basados en antraciclinas, lo que cues-tiona el método convencional de usar CHOP como tratamiento inicial en la mayoría de los casos de LPLT.

Lamentablemente, con la excepción de la pauta CHOP para los LALG ALK+, todavía no se ha definido un tratamiento óptimo para los LPLT, y los patrones que se usan en la práctica varían considerablemente entre los distintos centros. Algunos fármacos que parecen ser activos y que se están investigando son la gemcitabina, el alemtuzumab (un anticuerpo monoclonal dirigido a CD52), la pentostatina, los inhibidores de la histona desacetilasa y la lenalidomida, un fármaco inmunomodulador. Hay que animar a los pacientes con LPLT a participar en estudios clínicos bien diseñados siempre que sea posible, con el fin de ayudar a determinar algoritmos óptimos para el tratamiento de elección.

En septiembre de 2009, la FDA autorizó el primer fármaco específico para el tratamiento del LPLT recidivante o sin respuesta al tratamiento, en la forma del pralatrexato, un nuevo antifolato. La autorización se basó en un estudio clínico multicéntrico en fase II que demostró una actividad considerable del pralatrexato

en pacientes que no habían respondido a numerosas pautas terapéuticas anteriores.

TABLA 22-20 Pautas de quimioterapia para el linfoma de células del manto

Poliquimioterapia	Descrición del tratamiento
R-HiperCVAD/MA *Tandas 1, 3, 5 y 7*	Rituximab, 375 mg/m^2, protocolo de infusión i.v. sólo el día 1 Ciclofosfamida, 300 mg/m^2 i.v. cada 12 h, en 6 dosis los días 2-4 Vincristina, 1,4 mg (máximo de 2 mg) los días 5 y 12 Doxorubicina, 50 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 72 h los días 5-7 Dexametasona, 40 mg/día i.v. o v.o. los días 2-5 y 12-15 Mesna, 600 (mg/m^2)/día i.v., empezando 1 h antes que la ciclofosfamida y completado 12 h después de la última dosis de ciclofosfamida
R-HiperCVAD/MA *Tandas 2, 4, 6 y 8*	Rituximab, 375 mg/m^2 protocolo de infusión i.v. sólo el día 1 Citarabina, 3 000 mg/m^2 por dosis i.v. durante 1 h cada 12 h × 4 dosis, los días 3 y 4 (reducir la dosis de citarabina a 1 g/m^2 en pacientes de más de 60 años o cuando la creatinina es > 1,5) Metotrexato, 1 g/m^2 i.v. durante 24 h el día 1 Ácido folínico, 50 mg i.v. para empezar 12 h después el metotrexato, luego 15 mg i.v. cada 6 h hasta que el metotrexato sérico sea $< 1 \times 10^{-8}$ M Filgrastim (G-CSF): debe administrarse empezando el día 4 y hasta que se recuperan los granulocitos Las tandas de tratamiento se inician según los hemogramas (~cada 21 días)
Pauta MCL 2	*Tandas 1, 3 y 5* (MAXI CHOP) Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. el día 1 Ciclofosfamida, 1 200 mg/m^2 i.v. el día 1 Doxorubicina, 75 mg/m^2 i.v. el día 1 Vincristina, 2 mg el día 1 Prednisona, 100 mg/día v.o. los días 1-5 *Tandas 2, 4 y 6* Rituximab, 375 mg/m^2 i.v. los días 1 y 9 Citarabina, 3 000 mg/m^2 por dosis i.v. durante 3 h cada 12 h × 4 dosis (reducir la dosis de citarabina a 2 g/m^2 en pacientes de más de 60 años) Filgrastim (G-CSF): debe administrarse empezando el día 4 y hasta que se recuperan los granulocitos

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; i.v., intravenosa; v.o., vía oral.

I. Linfomas extraganglionares de linfocitos T, poco frecuentes

El LHELT, el linfoma subcutáneo paniculítico de linfocitos T (LSPLT) y el LLTAE son subtipos poco frecuentes de los LPLT que suelen manifestarse con una

afectación primaria extraganglionar. A pesar de que estos tumores tienen características clínicas y anatomopatológicas diferentes, suelen diagnosticarse con un retraso importante. Además, el uso de poliquimioterapia basada en las antraciclinas, que es muy eficaz en linfomas homólogos de linfocitos B, no lo es en estos linfomas. La combinación del retraso en el diagnóstico, la evolución natural agresiva de estos tumores y los tratamientos ineficaces han conllevado un mal pronóstico en la mayoría de los casos. En los pacientes en quienes la enfermedad remite con el tratamiento inicial, hay que tener en cuenta la consolidación con alotrasplante de citoblastos, dado el pronóstico desalentador, especialmente en los LHELT, el linfoma cutáneo de linfocitos T γδ y la variante anaplásica de LLTAE.

VII. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS MUY AGRESIVOS

A. Linfoma linfoblástico

El linfoma linfoblástico (LLB) es un linfoma muy agresivo que se considera una variante de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y que es rápidamente mortal si no se inicia la poliquimioterapia con celeridad. En los adultos, suele ser un linfoma de linfocitos T (85-90 % de los casos), pero también puede ser de linfocitos B, y predomina en el sexo masculino. Las muestras histológicas suelen estar compuestas por células blásticas de tamaño pequeño o medio con escaso citoplasma, con expresión de marcadores inmaduros como CD99 y TdT. El LLB suele manifestarse con una masa mediastínica (60-70 % de los pacientes), concentraciones elevadas de LDH y síntomas B; la médula ósea está afectada en aproximadamente el 20 % de los casos. Aunque todos los pacientes con LLB deben recibir tratamiento intratecal como parte de su pauta terapéutica, la afectación real del SNC en el momento de realizar el diagnóstico es inferior al 10 %. La pauta R-CHOP y otras pautas utilizadas para tratar la LNH de grado intermedio no son eficaces en el LLB. Se necesitan pautas similares a las de la LLA con profilaxis sobre el SNC para tratar con eficacia el LLB, las cuales suelen administrarse en tres fases (inducción, consolidación y mantenimiento), con una duración de hasta 24 a 36 meses (los casos de linfocitos B no necesitan un tratamiento de mantenimiento prolongado). Un importante factor determinante en la evolución del tratamiento es el perfil citogenético y molecular subyacente del tumor. Los pacientes con la translocación t(9;22) tienen un pronóstico desfavorable, mientras que los que presentan la translocación t(12;21) y mutaciones HOX tienen un pronóstico mejor. Los resultados en los adultos tratados por LLB son peores que los resultados obtenidos en los niños, algo que puede ser un reflejo de la biología de la enfermedad o del cumplimiento de los protocolos terapéuticos.

B. Linfoma de Burkitt

El LB está compuesto por linfocitos B maduros del centro germinal, con un cuadro inicial y una evolución natural muy agresivos. Desde el punto de vista morfológico, las células del tumor de Burkitt son células pequeñas no escindidas dispuestas según un patrón monótono, cuyo aspecto puede ser de «cielo estrellado». Suele subdividirse en casos endémicos, esporádicos y asociados a infección subyacente por el VIH. Todos los casos de LB se asocian a una translocación c-MYC y con mayor frecuencia surgen a partir de una translocación

recíproca t(8;14), aunque existen translocaciones variantes de t(2;8) y t(8;22).

En Estados Unidos, el LB tiende a producirse en pacientes más jóvenes y se asocia a una mayor incidencia de afectación gastrointestinal. La pauta R-CHOP es un tratamiento deficiente para el LB, y pautas de corta duración y gran intensidad, como la pauta R-hiper-CVAD (rituximab más hiperciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona), o la pauta con ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dosis elevadas de metotrexato/ifosfamida, etopósido y dosis elevadas de citarabina (conocida como *CODOX-M/IVAC*) (tabla 22-21), se han asociado a supervivencias prolongadas sin signos de enfermedad en casi el 50 % de los pacientes. Los pacientes en los que la enfermedad afecta al SNC o la médula ósea tienen peor pronóstico que los pacientes con una afección en estadio limitado. El papel del trasplante de citoblastos como consolidación sistemática tras el tratamiento inicial con dosis elevadas o en la recidiva de la enfermedad no se ha establecido en estudios clínicos.

C. Profilaxis de la lisis tumoral

Los linfomas muy agresivos, como el LLB y el LB, están compuestos por células tumorales que proliferan rápidamente y que pueden causar lisis espontánea de células tumorales incluso antes de la administración de poliquimioterapia. Cuando las células tumorales sufren lisis, liberan cationes intracelulares, como el potasio, el ácido úrico y el fósforo, que pueden tener un efecto tóxico sobre los túbulos renales. Este escenario clínico poten cialmente mortal se denomina *síndrome de lisis tumoral* y su frecuencia ha aumentado a medida que las pautas terapéuticas se vuelven más eficaces (v. cap. 29).

TABLA 22-21 CODOX-M/IVAC para el linfoma de Burkitt

Tandas 1 y 3
Ciclofosfamida, 800 mg/m^2 i.v. el día 1
Vincristina, 1,5 mg/m^2 (máximo, 2 mg) i.v. los días 1 y 8
Doxorubicina, 40 mg/m^2 i.v. el día 1
Citarabina, 70 mg i.t. los días 1 y 3
Ciclofosfamida, 200 mg/m^2 i.v. los días 2, 3, 4 y 5
Metotrexato, 1 200 mg/m^2 i.v. durante 1 h empezando el día 10, seguido inmediatamente por 240 (mg/m^2)/h durante 23 h
Ácido folínico, 192 mg/m^2 i.v. 36 h después del tratamiento con metotrexato
Ácido folínico, 12 mg/m^2 i.v. cada 6 h hasta que el nivel de metotrexato sea $< 5 \times 10^{-8}$ M
G-CSF, 6 (mg/kg)/día s.c. empezando el día 13
Metotrexato, 12 mg i.t. el día 15
Ácido folínico, 15 mg v.o. 24 h después del metotrexato intratecal

Tandas 2 y 4
Etopósido, 60 mg/m^2 i.v. durante 1 h al día, los días 1-5
Ifosfamida, 1 500 mg/m^2 i.v. durante 1 h al día, los días 1-5
Mesna, 360 mg/m^2 i.v. con ifosfamida, y a continuación cada 3 h durante siete dosis más cada 24 h
Citarabina, 2 g/m^2 i.v. durante 3 h cada 12 h, un total de cuatro dosis, los días 1 y 2
Metotrexato, 12 mg i.t. el día 5
Ácido folínico, 15 mg v.o. 24 h después del metotrexato
G-CSF, 5 (μg/kg)/día s.c. empezando el día 7.

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; i.t., intratecal; i.v., intravenosa; s.c., subcutánea.

VIII. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DEL LINFOMA NO HODGKINIANO

A. Quimioterapia de rescate

Hasta el 50 % de los pacientes con LDLBG presentarán finalmente recidivas tras la quimioinmunoterapia inicial; la cifra es mayor en el LCM y el LPLT, lo que significa que un gran número de los afectados acabará necesitando quimioterapia de segunda línea o de rescate. Los LNH agresivos como el LDLBG que han recidivado tras la respuesta a la quimioterapia inicial siguen teniendo posibilidad de curación en una minoría significativa de casos, y la duración de la respuesta puede utilizarse en ocasiones como un sustituto de la sensibilidad a la quimioterapia. Uno de los indicadores pronósticos más importantes del LNH que recidiva es el hecho de si sigue siendo sensible a la quimioterapia o si se ha vuelto resistente a ella. Los tumores que se han vuelto quimiorresistentes o que no responden a la quimioterapia inicial (definidos como tumores que nunca alcanzan la remisión completa o en los que la duración de la respuesta es < 6 meses) tienen uniformemente un mal pronóstico es muy posible que sean incurables.

TABLA 22-22 Pautas de quimioterapia de rescate en los linfomas no hodgkinianos agresivos

Pauta	Descripción del tratamiento
DHAP	Cisplatino, 100 mg/m^2 en infusión i.v. continua durante 24 h el día 1 Citarabina, 2000 mg/m^2 por dosis i.v. durante 3 h cada 12 h en dos dosis el día 2 Dexametasona, 40 mg/día v.o. o i.v. durante 4 días, los días 1-4 El tratamiento se repite cada 21 días
ESHAP	Etopósido, 49 (mg/m^2)/día durante 1 h i.v. durante 4 días, los días 1-4 Metilprednisolona, 250-500 mg/día i.v. los días 1-5 Citarabina, 2000 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 5 Cisplatino, 25 (mg/m^2)/día en infusión i.v. continua los días 1-4 El tratamiento se repite cada 21 días
ICE	Ifosfamida, 5000 mg/m^2 durante 24 h en infusión i.v. continua empezando el día 2, combinado con cantidades equivalentes de mesna Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. dos veces al día los días 1-3 Carboplatino AUC = 5 (dosis máxima de 800 mg) i.v. el día 2 G-CSF: se administran 5 µg/kg s.c. los días 7-14 El tratamiento se repite cada 14 días, pero si el recuento absoluto de neutrófilos es < 1000 o el de plaquetas es < 50 000, se administrará a intervalos de 21 días

AUC, área bajo la curva; i.v., intravenosa; s.c., subcutánea; v.o., vía oral.

A pesar de la importancia de la quimioterapia de rescate, la pauta óptima sigue siendo un tema de investigación, ya que se carece de datos comparativos. Generalmente se administra una pauta basada en el platino (tabla 22-22) durante dos a tres tandas (por lo general, con rituximab) y, a continuación, los pacientes se cambian a tratamiento en dosis eleva das con autotrasplante de citoblastos si demuestran sensibilidad a la quimioterapia. La práctica habitual de que todos los pacientes reciban un autotrasplante en la primera recidiva se basa en el estudio PARMA, publicado antes de la aparición del rituximab, que demostró un beneficio sobre la supervivencia global con este método frente al uso único de quimioterapia, observándose hasta un 30 % de pacientes con supervivencias prolongadas sin signos de enfermedad. Sin embargo, en la época actual, en la que se administra rituximab con el tratamiento inicial en casi todos los casos, se sabe menos sobre la biología de la recidiva de la enfermedad y su respuesta a la quimioterapia de rescate. Los resultados del estudio internacional y multicéntrico CORAL, presentados recientemente, sugieren que se salvarán menos pacientes (aproximadamente, un 15 %) al realizar el autotrasplante en la segunda remisión completa, lo que sugiere la necesidad de contar con un método alternativo con nuevos fármacos. En la era de la TEP/TC, está consolidándose la idea de que los pacientes con positividad residual en la ^{18}FDG-TEP antes del trasplante tal vez no se beneficien del tratamiento en dosis elevadas, por lo que no debe ofrecerse este método.

También puede ofrecerse quimioterapia en dosis elevadas con trasplante de

citoblastos a los pacientes con recidiva de un LNH de bajo grado, pero dado que no se trata de un procedimiento curativo, no existe un gran entusiasmo por este método. Además, el uso de dosis elevadas de quimioterapia conlleva un riesgo de mielodisplasia y leucemia mieloide aguda relacionado con el tratamiento, y los pacientes con LNH poco activos suelen recibir múltiples tratamientos a lo largo de su vida, lo que aumenta ese riesgo. Sin embargo, los pacientes más jóvenes con LNH indolentes como el LF se han recuperado con autotrasplantes en la primera remisión completa, con una mejoría demostrada de la supervivencia sin progresión de la enfermedad, pero no de la supervivencia global.

B. Alotrasplante en la recidiva del linfoma no hodgkiniano

El alotrasplante mieloablativo se ha reservado tradicionalmente como última opción para determinados pacientes con recidiva de LNH indolentes y agresivos en los que han fracasado otros tratamientos. Aunque el efecto injerto frente a leucemia puede ser muy potente en el LNH, la mortalidad relacionada con el trasplante y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped de al menos grado III ha constituido una barrera importante para la difusión del uso de este método. No obstante, parece que el alotrasplante es un método que puede ser curativo en pacientes cuidadosamente seleccionados con recidiva de LNH; con el uso de pautas de preparación de intensidad reducida, cada vez son más los pacientes elegibles para recibir este tratamiento de alto riesgo y recompensa

C. Fármacos nuevos/dirigidos

En los LNH que recidivan o que no responden al tratamiento, se están probando numerosos fármacos con nuevos mecanismos, en un esfuerzo por orientar la solución a esta necesidad clínica no resuelta. Muchos de estos fármacos se consideran fármacos «dirigidos» que tratan de inhibir a las células tumorales de una forma más selectiva que los fármacos convencionales que dañan el ADN. La biología molecular ha descubierto numerosas vías importantes para la proliferación y la alteración de la apoptosis, que son los objetivos de muchos de estos fármacos. Además, se cree que algunos fármacos nuevos actúan afectando a las interacciones de las células tumorales con el microentorno local, lo que puede proporcionar protección frente a los efectos de la quimioterapia. Las sustancias que se están estudiando actualmente son fármacos inmunomoduladores (como la lenalidomida), inhibidores de proteasomas (como el bortezomib), inhibidores de BCL2, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos, inhibidores de PI3k/AkT, inhibidores MEK, inhibidores PARP, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton y nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos tanto a CD20 como a CD19. Es probable que muchas de estas sustancias sean importantes en el tratamiento de los LNH en adelante.

IX. RADIOTERAPIA EN LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

Los LNH son muy sensibles a los efectos tumoricidas de la radioterapia, que sigue siendo un método terapéutico esencial para mejorar el control local en el tratamiento actual de los pacientes con LNH. Sin embargo, el entusiasmo por el uso difundido de la radioterapia ha disminuido en cierta medida, como consecuencia de la preocupación sobre los riesgos inherentes de destrucción tisular

localizada, riesgos prematuros de coronariopatía y valvulopatías, tumores malignos secundarios, como carcinomas de mama, pulmón y glándula tiroidea, y sarcomas observados con frecuencia de 15 a 25 años después de que la LNH haya remitido. Además, a medida que las estrategias quimioterapéuticas mejoran y que las modalidades de pruebas funcionales para el diagnóstico por la imagen (p. ej., TEP/TC) pueden definir mejor las respuestas tumorales en masas ganglionares residuales, aparecen interrogantes acerca de la necesidad de la radioterapia de consolidación.

Las indicaciones actuales para la radioterapia son un posible método curativo en el LNH indolente de estadio limitado, como el LF o el MALT gástrico, así como el tratamiento de consolidación en localizaciones de volumen tumoral en pacientes con linfomas mediastínicos y linfoma primario del SNC (LPSNC). Otro posible método para aprovechar los efectos de la radiación es emplear «radiación dirigida» en forma de radioinmunoconjugados anti-CD20 como el ^{131}I-tositumomab o el ibritumomab tiuxetán, que son particularmente interesantes en la enfermedad de escaso volumen en pacientes con linfomas indolentes, ya sea en el marco de una recidiva o como método de consolidación tras la quimioterapia inicial. Sin embargo, es importante tener precaución en los pacientes con una afectación importante de la médula ósea.

Los métodos usados actualmente para emplear la radioterapia pueden sustituirse por modos avanzados de radioterapia de gran precisión que utilizan aceleradores lineales controlados por ordenador para proporcionar dosis exactas de radiación sobre un tumor maligno o zonas específicas en el interior del tumor, como la radioterapia modulada por intensidad y la radioterapia protónica tridimensional. Estos avances en el campo suponen proporcionar dosis más precisas y mayores a las células tumorales, mientras que se reduce al mínimo la dosis sobre las estructuras sanas esenciales adyacentes. Otra posible ventaja de la radioterapia protónica tridimensional es que, hasta la fecha, los datos clínicos de los supervivientes oncológicos no han demostrado un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias.

X. SUBGRUPOS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

A. Linfomas relacionados con el sida

Entre los pacientes con infección por el VIH, de un 3 % a un 6 % presentarán un LNH, que se considera una enfermedad definitoria de sida. Las neoplasias linfoides que se asocian a la infección por el VIH son el LDLBG, el LPSNC, el linfoma de efusión primaria, el linfoma plasmablástico de la cavidad bucal y el linfoma de Burkitt (v. tabla 22-4). La infección coincidente con el herpesvirus humano 8 y el VEB también parecen intervenir en la patogenia. El LNH suele ser una manifestación tardía de la infección por el VIH, y la mayoría de los casos aparecen cuando el recuento de células del grupo de diferenciación 4 (CD4) es inferior a 200/mm^3, salvo en el LB, que puede aparecer con cualquier recuento de CD4 (v. en el cap. 25 una exposición adicional sobre los linfomas relacionados con el VIH y el sida).

B. Trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante

Las expansiones anómalas de células linfoides (linfocitos B o T) en pacientes sometidos al trasplante de un órgano sólido o de hemocitoblastos se denominan *trastornos linfoproliferativos postrasplante* (TLPT). Esta amplia definición indica un grupo heterogéneo de trastornos con una importante variación en su comportamiento clínico, los cuales oscilan entre expansiones benignas y LNH agresivos y mortales.

TABLA 22-23 Factores de riesgo de los trastornos linfoproliferativos postrasplante

Seronegativo para VEB antes del trasplante (receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas)
Edad > 50 años en el momento del trasplante
Uso de un segundo trasplante
Menos de 1 año desde el trasplante
ATG u OKT3 (anticuerpo monoclonal antiCD3) como profilaxis
Injertos no emparentados o sin compatibilidad HLA
Uso de un injerto con depleción de linfocitos T
Enfermedad injerto contra el huesped aguda o crónica
Trasplante cardíaco > trasplante renal

ATG, globulina antitimocítica; HLA, antígeno leucocítico humano; VEB, virus de Epstein-Barr.

En la tabla 22-23 se enumeran los factores de riesgo para la aparición de TLPT. El VEB desempeña un papel central en el desarrollo de la mayo-ría de estos trastornos. De hecho, numerosos centros de trasplantes controlan actualmente de modo sistemático la PCR para el VEB, y tratan con rituximab, de forma preventiva, casos en los que exista una carga vírica de VEB que aumenta con rapidez.

Si el trastorno tiene una extensión limitada, puede utilizarse un tratamiento destinado a aumentar la respuesta del huésped frente al VEB, como la retirada o la disminución de la inmunosupresión, la administración de interferón o de linfocitos de personas que han sufrido infección por el VEB. Este tratamiento es más eficaz en la enfermedad limitada y en pacientes en los que los linfocitos son policlonales.

La radioterapia o la cirugía pueden ser eficaces en la enfermedad localizada y accesible, pero en la enfermedad más avanzada y en la que los linfocitos son monoclonales, suele ser necesaria la poliquimioterapia con o sin rituximab o infusiones de linfocitos donados para pacientes con trasplante de citoblastos. Lamentablemente, los índices de respuesta son menores en los linfomas asociados al trasplante que en los linfomas de nueva aparición, y las cifras de supervivencia a largo plazo son desalentadoras hasta el momento.

C. Linfoma primario del sistema nervioso central

El LPSNC se define como un LNH limitado al SNC que no causa afectación generalizada. Este linfoma ha aumentado más rápidamente que los de otras localizaciones extraganglionares debido, en parte, a la asociación al VIH, aunque

también se ha observado en pacientes inmunocompetentes. Se trata de un linfoma de linfocitos B en casi todos los casos de Estados Unidos, y suele presentar una histología de grado intermedio, como sucede en el LDLBG. Por razones que no están del todo claras, casi nunca produce metástasis fuera del SNC, incluso aunque técnicas de gran sensibilidad, como la PCR, pueden detectar células tumorales en sangre periférica en un pequeño grupo de pacientes con LPSNC. El diagnóstico puede establecerse mediante biopsia histológica directa o con la detección de células de linfoma en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Hay que destacar que la presencia de una PCR positiva para ADN del VEB en el LCR es prácticamente diagnóstica de LPSNC. Si se considera este tipo de linfoma en el diagnóstico diferencial de los pacientes con lesiones cerebrales aisladas, es importante intentar realizar pruebas diagnósticas antes de la administración de corticoesteroides, ya que las células tumorales son muy sensibles a estos fármacos y puede perderse la oportunidad de caracterizar de un modo preciso el linfoma.

El tratamiento sólo con radioterapia suele asociarse a una supervivencia global desfavorable, por lo que ya no se recomienda administrar sólo radioterapia a los pacientes con LPSN que pueden recibir tratamientos más intensivos. En la actualidad, lo habitual es aplicar un abordaje con varios métodos que utiliza la poliquimioterapia con fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como el metotrexato en dosis elevadas y la citarabina (añadiendo rituximab si el linfoma es de linfocitos B). Con estos métodos, pueden alcanzarse índices de respuesta global de más del 90 %, pero los índices de supervivencia sin progresión de la enfermedad a los 2 años son de aproximadamente el 50 % al 55 %, y la recidiva es un problema clínico habitual. Como consecuencia de la preocupación por los efectos tóxicos inmediatos y a largo plazo sobre la función neurológica central y periférica asociada a radioterapia holocraneal, algunos métodos tratan de usar sólo quimioterapia, pero los índices de respuesta tienden a ser menores. Sin embargo, sigue sin estar claro el efecto global sobre la supervivencia general al obviar la radioterapia holocraneal

D. Linfomas testiculares

Los linfomas testiculares representan el tumor testicular más frecuente de los observados en los hombres mayorse de 60 años, y el LDLBG es el tipo histológico más habitual. El linfoma testicular primario (LTP) es una entidad poco frecuente con una evolución natural característica, en comparación con el LDLBG ganglionar que suele afectar al testículo contra-lateral, la pleura pulmonar y las partes blandas. En artículos recientes, se sugiere que la mayoría de estos tumores son del subtipo LBA del LDLBG con intensa actividad proliferativa. El tratamiento consiste en un abordaje multimodal con extirpación quirúrgica del tumor primario, quimioinmunoterapia sistémica y radioterapia sobre el testículo contralateral. Además, dado que el LTP se origina en una localización inmunoprivilegiada, se administra tratamiento preventivo del SNC de un modo uniforme. A pesar de este método, la evolución del LTP es peor al compararlo con el LDLBG ganglionar, y puede asociarse a recidivas tardías.

E. Leucemia no hodgkiniana en el anciano

Las LNH en pacientes mayores de 60 años merecen una especial atención, ya que

la mediana de la edad en el momento de diagnosticar el LNH se sitúa entre 60 y 65 años, la población estadounidense está envejeciendo y se ha determinado que la edad es un indicador pronóstico de la evolución de los LNH a pesar de que no existan diferencias biológicas conocidas en la enfermedad asociadas a la edad. Por tanto, la elección de un tratamiento adecuado para un paciente con un LNH de grado intermedio y edad superior a 70 años o por encima de 60 con una enfermedad concurrente es un problema clínico habitual. Los pacientes incluidos en esta categoría han contado con escasa representación en los estudios clínicos prospectivos que han definido los métodos terapéuticos de referencia, y prácticamente no existen datos sobre los pacientes de edad superior a 80 años. La preocupación por los posibles efectos adversos en estos pacientes con frecuencia conduce a la reducción de la dosis empírica o a retrasos en las dosis, algo que probablemente afecte de un modo desfavorable a la posibilidad de curación. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que cuando se utiliza CHOP en dosis menores, los índices de remisión disminuyen y la supervivencia se acorta. En el estudio clínico del Group d'Etude des Lymphome d'Adulte LN 98-5, se trató a 399 pacientes con LDLBG de edades comprendidas entre los 60 y los 80 años con R-CHOP frente a CHOP. La adición de rituximab se asoció a una mejoría del 15 % del índice de respuesta completa, con mejorías asociadas de la supervivencia sin signos de enfermedad y la supervivencia global. En este estudio clínico, el efecto tóxico ≥ G3 más frecuente fue la infección, se observaron efectos tóxicos cardíacos ≥ G3 sólo en el 8 % de los pacientes, y otros efectos adversos coin-cidieron con los esperados con el uso de CHOP en poblaciones de menos edad. Es probable que, con el uso de fármacos complementarios, como el factor estimulante de colonias de granulocitos, muchos pacientes mayores de 60 años puedan recibir tratamientos habituales en dosis habituales y presentar efectos adversos similares a los de los pacientes más jóvenes con LNH, aunque identificar a los pacientes de más de 60 años (y, especialmente, de 80 años) que tienen riesgo de sufrir efectos adversos excesivos sigue siendo un problema.

Lecturas recomendadas

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403:503–511.

American Cancer Society. *Cancer facts & figures, 2010*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2010.

Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 1998;9:717.

Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2007; 110:29–36.

Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of *MYC* is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol.* 2010;26:1–6.

Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children

with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149:578–586.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579–586.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235–242.

Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti CD20 monoclonal antibody and CHOP. *J Clin Oncol.* 1999;17:268–276.

Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2431–2442.

Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;115:3017–3024.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol.* 2009;27:4555– 4562.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117–4126.

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1002–1006.

Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1202–1208.

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008;112(7):2687–2693.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184–4190.

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:4261–4267.

Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103:275–282.

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111:558–565.

Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2419–2430.

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987–994.

Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131-I-tositmomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2005;352:441–449.

Keegan T, McClure L, Foran J, et al. Improvements in survival after follicular lymphoma by race/ethnicity and socioeconomic status: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2009;27:3044–3051.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood.* 2008;111:504–516.

Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(4):761–767.

LaCasce AS, Kho ME, Friedberg JW, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with non-Hodgkin's lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol.* 2008;26:1–6.

Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008;359:2313–2323.

Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS related lymphoma. *Blood.* 2000;96:4084–4090.

Link BK, Martin P, Kaminski MS, et al. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131–tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: eight-year follow-up of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28:3035–3041.

Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417– 1423.

McMaster ML, Greer, JP, Greco FA, et al. Effective treatment of small non-cleaved cell lymphoma with high intensity, brief duration chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1991;9: 941–946.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339:21–26.

Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379–391.

Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2009;114:4337–4353.

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and

mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:4473–4479.

Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010;150(2):200–208.

Roschewski M, Wilson WH. Biology and management of rare primary extranodal T-cell lymphomas. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(1):94–100.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1937–1947.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood.* 2009:114:405.

Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. *MYC* gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114:3533–3537.

Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The Role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood.* 2007;110:3507–3516.

Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3614–3620.

Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027–5033.

Solal-Ce'ligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104:1258–1265.

Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. (eds). *WHO Classification of tumours of haematopoeitic and lymphoid tissues*. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.

Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2461–2470.

Valasquez W, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988;71:117–122.

Valasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regiment in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow up study. *J Clin Oncol.* 1994;12:1169–1176.

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28:1–7.

Wang M, Burau K, Fang S, et al. Ethnic variations in diagnosis, treatment, socioeconomic status, and survival in a large population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2008;113:3231–3241.

Zinzani PL, Fanti S, Battista G, et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2004;91:850–854.

Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as frontline treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2654–2661.

23 Mieloma múltiple, otros trastornos de células plasmáticas y amiloidosis primaria

Rachid Baz y Mohamad A. Hussein

I. INTRODUCCIÓN

A. Tipos de discrasias de células plasmáticas

Las discrasias de células plasmáticas constituyen un grupo heterogéneo de afecciones caracterizadas por el aumento del número de células plasmáticas o por la producción de una proteína monoclonal. En este capítulo se tratan las siguientes: gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), amiloidosis y plasmocitomas solitarios. La enfermedad por depósito de cadenas ligeras, las enfermedades de cadenas pesadas, el MM tipo IgD, el MM no secretor, el mieloma osteoesclerótico (también conocido como *síndrome POEMS)* y la leucemia primaria de células plasmáticas no se incluyen por hallarse fuera de la temática de esta obra.

B. Proteína monoclonal (proteína M)

En la mayoría de los pacientes con discrasias de células plasmáticas se detecta una proteína M en el suero y/o en la orina. Se cree que la denominada *proteína M* es una medida de la carga (volumen) de células plasmáticas, aunque no siempre puede demostrarse una relación. Puede observarse una notable discrepancia entre la proteína M y la magnitud de la enfermedad en pacientes que han recibido un tratamiento enérgico en el pasado, en los que las células malignas podrían haber sufrido una desdiferenciación y haberse convertido en células menos secretoras o no secretoras. Este fenómeno suele acompañarse de un aumento de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa. Excepciones aparte, el seguimiento de la mayoría de las discrasias de células plasmáticas se realiza mejor mediante determinaciones seriadas de la proteína M y parámetros de disfunción de los órganos periféricos. Los criterios habituales utilizados en la actualidad se basan en cambios en la proteína M para determinar la respuesta y la progresión después del tratamiento. La unidad básica de inmunoglobulina (Ig) consta de dos cadenas pesadas idénticas (G, A, M, D o E) y dos cadenas ligeras idénticas (κ o λ). La electroforesis de las proteínas séricas se emplea para cuantificar el componente monoclonal de la globulina; sin embargo, cuando la concentración de este último es baja no se consigue debido a falta de secreción o si la proteína M se excreta en la orina. Si existe una importante sospecha clínica de la presencia de una proteína

M a pesar de un resultado negativo en la electroforesis de proteínas séricas, debe realizarse una inmunoelectroforesis tanto en suero como en orina, ya que hasta el 15 % de los pacientes puede presentar una inmunofijación sérica negativa con una inmunofijación positiva en orina. Se utiliza la excreción urinaria de cadenas ligeras (expresada en g/24 h) para el control de la proteína M urinaria. Esta se calcula a partir de las proteínas en la orina de 24 h y el porcentaje de contribución de cadenas ligeras a la proteinuria en la electroforesis de las proteínas urinarias. Es esencial evaluar el porcentaje de contribución de las cadenas ligeras a la proteinuria, especialmente en los pacientes con otras comorbilidades, como hipertensión arterial y diabetes mellitus; en estos casos el paciente puede presentar una proteína M con proteinuria, que consiste principalmente en albúmina secundaria a las otras afecciones médicas. Cada vez se dispone de más análisis nuevos para determinar las cadenas ligeras séricas libres, con los que se suele detectar un aumento de cadenas ligeras libres en el suero de muchos pacientes con MM no secretor (inmunofijación negativa en suero y orina) y amiloidosis con cadenas ligeras (amiloidosis primaria). Este último análisis no muestra la monoclonalidad de la cadena ligera, sino que infiere un exceso de uno de los tipos de cadenas ligeras a partir del cociente entre cadenas ligeras κ y λ. Aunque algunos autores han relacionado los cambios en las cadenas ligeras libres causados por el tratamiento con las evoluciones, y el uso de la prueba de cadenas ligeras libres y séricas se ha incorporado a los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group, no se ha validado por completo el papel específico de estos marcadores más allá de su contribución al diagnóstico. Las infecciones, los trastornos autoinmunitarios y una función renal deficiente dificultan la interpretación de los análisis de las cadenas ligeras libres.

II. GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

La MGUS suele caracterizarse por una proteína M baja (< 3 g/dl), ausencia de lesiones óseas, menos de un 10 % de células plasmáticas en la biopsia medular y ausencia de lesión orgánica atribuible, como anemia, hipercalcemia y disfunción renal. La incidencia de MGUS aumenta con la edad y se ha descrito hasta en el 3 % de los individuos mayores de 70 años. El índice de progresión de la MGUS a MM o a otros trastornos linfoproliferativos varía según diversos factores, el más importante de ellos, la concentración de proteína M sérica. Un valor de proteína M sérica elevada (≥ 1,5 g/dl), una mayor carga de células plasmáticas en la médula ósea y, posiblemente, una alteración del cociente entre cadenas κ y λ en las pruebas de las cadenas ligeras libres coloca a determinados pacientes en una situación de mayor riesgo de progresión hacia el MM. Aunque los pacientes con MGUS de menor riesgo pueden seguir un control anual o bianual, en los pacientes con un mayor riesgo de progresión probablemente es más adecuado un seguimiento más riguroso, y pueden elegirse para participar en estudios clínicos de prevención. En un número reducido de pacientes, la MGUS puede asociarse a neuropatía periférica. La mayoría de los pacientes con MGUS y neuropatía periférica en asociación a una proteína IgM tienen anticuerpos antiglucoproteína asociada a la mielina. Este grupo de pacientes responde favorablemente a la monoterapia con rituximab.

III. MIELOMA MÚLTIPLE

A. Generalidades y objetivos del tratamiento

1. Diagnóstico. El MM es un tumor clonal de linfocitos B en el que existe una lenta proliferación de células plasmáticas en la médula ósea. En la tabla 23-1 se enumeran los criterios para el diagnóstico de esta afección. El sistema de estadificación de Durie y Salmon se utilizó en un principio para clasificar y estadificar a los pacientes con MM (tabla 23-2), pero su uso ha disminuido como consecuencia de algunas dificultades que presenta. El International Staging System (tabla 23-3) es un sistema de estadificación que se basa en la microglobulina β_2 sérica y en la albúmina sérica; se ha observado que pronostica con exactitud la evolución de los pacientes.

TABLA 23-1 Criterios para el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple

MGUS	MM asintomático	MM sintomático
Proteína M sérica < 30 g/l y plasmocitosis clonal en médula ósea < 10 %	Proteína M sérica ≥ 30 g/l o plasmocitosis clonal en médula ósea ≥ 10 %	Proteína M en suero y orina y plasmocitosis clonal en médula ósea o plasmocitoma
Sin otro trastorno linfoproliferativo de linfocitos B	Sin alteración tisular ni orgánica relacionada	Alteración tisular y orgánica relacionada*
Sin alteración tisular ni orgánica relacionada		

MGUS, gammapatía monoclonal de significado incierto; MM, mieloma múltiple; proteína M, proteína monoclonal.
* La alteración tisular y orgánica relacionada incluye:

TABLA 23-2 Sistema de estadificación de Durie-Salmon

Estadio*	Criterios
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina > 10 g/dl 2. Concentración de calcio sérico normal (≤ 12 mg/dl) 3. En la radiografía, estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario únicamente 4. Índices de producción de componente M bajos a. Valor de IgG < 5 g/dl b. Valor de IgA < 3 g/dl c. Componente M de cadenas ligeras en la electroforesis de orina < 4 g/24 h
II	No clasificable ni en el estadio I ni en el estadio III
III	Uno o más de los siguientes: 1. Hemoglobina < 8,5 g/dl 2. Valor de calcio sérico > 12 mg/dl 3. Lesiones óseas líticas avanzadas 4. Índices de producción de componente monoclonal elevado a. Valor de IgG > 7 g/dl b. Valor de IgA > 5 g/dl c. Componente M de cadenas ligeras en orina en la electroforesis > 12 g/24 h

Ig, inmunoglobulina.
* Los estadios I, II y III se denominan, además, A (creatinina sérica < 2) y B (creatinina sérica ≥ 2).
De Durie BG, Salmon SE. Clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842; con autorización.

TABLA 23-3 *International Staging System* (ISS) para el mieloma múltiple

Mejor respuesta al tratamiento	**Factores de estadio I:** Microglobulina β_2 < 3,5 mg/dl Albúmina ≥ 3,5 g/dl	Pronóstico más favorable
↕	**Factores estadio II:** Microglobulina β_2 < 3,5 mg/dl Albúmina < 3,5 g/dl *o* microglobulina β_2 ≥ 3,5-< 5,5 mg/dl	↕
Menor respuesta al tratamiento	**Factores estadio III:** Microglobulina β_2 ≥ 5,5 mg/dl	Pronóstico menos favorable

Al aumentar la información, cada vez se diagnostican más pacientes con gammapatía monoclonal de un modo casual, y la decisión de controlarla o tratarla de forma activa se ha visto dificultada por la nomenclatura antigua.

a. **Lesión de órganos periféricos.** El International Myeloma Working Group ha presentado el concepto de MM con enfermedad activa o inactiva basándose en la presencia o la ausencia de lesión en órganos periféricos, respectivamente.
b. Los **criterios que definen la lesión de órganos periféricos** son la anemia, la insuficiencia renal, la hipercalcemia, la osteoporosis grave o la lesión osea lítica, u otra alteración orgánica atribuible a la discrasia de células plasmáticas.
c. Los **pacientes sin lesión de órganos periféricos** (MGUS o mieloma inactivo) deben ser controlados rigurosamente, ya que la intervención precoz no afecta a la evolución de la enfermedad. Los pacientes con MM inactivo deben ser considerados como participantes en estudios clínicos destinados a evitar o retrasar la progresión hacia la enfermedad activa.
d. **Por otro lado,** los pacientes que cumplen los criterios de la MGUS pe ro sufren una lesión de los órganos periféricos relacionada con la discrasia de células plasmática deben clasificarse como casos de MM activo y deben recibir tratamiento activo.

2. **Epidemiología.** La incidencia anual del MM es de 4 por cada 100 000 personas, con una incidencia máxima entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Los pacientes de origen afroamericano presentan una incidencia de MGUS y MM de aproximadamente el doble que la población caucásica en Estados Unidos. Se ha observado una sólida asociación entre varias sustancias y la aparición de MM, y la radiación ionizante ha sido el factor de riesgo descrito con mayor frecuencia. También se han considerado como factores de riesgo el níquel, los productos químicos agrícolas, los derivados del petróleo y otros hidrocarburos aromáticos, el benceno y la silicona. Mención especial merece la exposición al agente naranja de los veteranos de la Guerra del Vietnam, que representó una mayor incidencia de MM.
3. **Objetivos del tratamiento.** A pesar de los recientes avances en el tratamiento del MM, la enfermedad sigue siendo incurable. En consecuencia, el objetivo del tratamiento no es otro que mitigar los síntomas y a evitar la aparición de complicaciones de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Estos objetivos pueden alcanzarse mediante diferentes métodos: con uno de ellos se pretende transformar la enfermedad en un proceso crónico utilizando tratamientos frecuentes de escasa morbilidad, mientras que el otro método trata de erradicar la enfermedad mediante tratamiento intensivo. El paradigma de la curación frente al control sigue siendo objeto de considerable controversia, y aún no está claro cuál de los métodos terapéuticos es mejor. Sin embargo, hay datos que señalan que determinados grupos de pacientes podrían mejorar con uno u otro método, y que el tratamiento destinado a controlar el mieloma puede ser inadecuado en los pacientes con factores de riesgo más agresivos. Debido a estas dudas y a

que el tratamiento de primera elección no está bien definido, los pacientes con MM, deberán tenerse en cuenta para la participación en estudios clínicos, independientemente de su edad, el estadio de la enfermedad o del número de tratamientos anteriores.

Además del tratamiento del clon de células plasmáticas maligno, hay que prestar una atención particular a la disfunción de los órganos periféricos, incluidas la salud ósea, la prevención de infecciones y las complicaciones trombóticas, neuronales y renales. De acuerdo con ello, la respuesta al tratamiento se basa en cambios de la concentración de proteína M, el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea, así como el control de los órganos periféricos para mejorar la función. Los grupos de colaboración oncológicos estadounidenses y europeos han adoptado diferentes valores límite o divisorios para definir la respuesta. En la tabla 23-4 se muestran los criterios de respuesta uniformes tal como los define el International Myeloma Working Group.

4. **Factores pronóstico.** La anemia grave, la hipercalcemia, las lesiones líticas avanzadas y unas cifras muy elevadas de proteína M se asocian a una importante carga tumoral y a una escasa supervivencia, y constituyen la base del sistema de estadificación de Durie y Salmon. Aunque la insuficiencia renal no se relaciona claramente con la intensidad de la enfermedad, sí se asocia a evoluciones más desfavorables. Otros factores de mal pronóstico clínico establecidos son: edad avanzada, mal estado general en el momento en que se manifiesta la enfermedad, concentración sérica elevada de lactato deshidrogenasa, recuentos de trombocitos bajos, más de un 50 % de células plasmáticas en la médula ósea, más de un 2 % de plasmoblastos en la médula ósea, índice de marcado de células plasmáticas elevado, microglobulina β_2 sérica elevada y albúmina sérica baja. Los dos últimos datos constituyen la base del sistema de estadificación del Southwest Oncology Group (SWOG) y el International Myeloma Working Group. La identificación de factores pronóstico citogenéticos con el uso del cariotipado en metafase se basa en el crecimiento celular, que es difícil, ya que las células plasmáticas del MM tienen una escasa velocidad de proliferación in vitro, por lo que sólo puede disponerse de esta información en el 20 % al 40 % de los pacientes. Sin embargo, la presencia de alteraciones con este método es un dato significativo. Los factores pronóstico genómicos son la deleción del cromosoma 13, la translocación de la cadena pesada de las inmunoglobulinas [t(4;14), t(14;16)] y la pérdida de 17p13. Por otro lado, la translocación t(11;14) no parece presagiar un pronóstico desfavorable. Recientemente, se ha utilizado la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) en interfase para detectar anomalías citogenéticas específicas. Aunque el análisis FISH tiene mayor sensibilidad para detectar ciertas anomalías, como el cromosoma 13, podría carecer de significación clínica si no se acompaña de otros factores de mal pronóstico. Los cariotipos sin hiperdiploidía se asocian con frecuencia a reordenamientos de cadenas pesadas de inmunoglobulinas y evoluciones clínicas desfavorables.

TABLA 23-4 Criterios de respuesta uniforme definidos por el International Myeloma Working Group

RC	■ Inmunofijación negativa en suero y orina, *y* ■ Desaparición de cualquier plasmocitoma de partes blandas, *y* ■ No más del 5 % de células plasmáticas en la médula ósea (no es necesaria la confirmación con análisis medulares repetidos)
RC estricta	■ RC como se define en el apartado anterior, *y* ■ Cociente sérico de cadenas ligeras libres normal, *y* ■ Ausencia de células clonales en la médula ósea mediante inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, según un cociente κ/λ de > 4:1 o < 1:2 realizado con un mínimo de 100 células plasmáticas (no se necesita confirmación con análisis medulares repetidos)
Remisión parcial muy buena	■ Proteína M sérica y urinaria detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis, *o* ■ Reducción de al menos el 90 % de la proteína M sérica más cifra de proteína M urinaria de < 100 mg en 24 h
Remisión parcial	■ Reducción de al menos el 50 % de la proteína M sérica y reducción de la proteína M en orina de 24 h ≥ 90 % o < 200 mg en 24 h ■ Si las concentraciones sérica y urinaria de proteína M no son medibles*, se necesita una disminución ≥ 50 % en la diferencia entre las cifras de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas, en lugar de los criterios para la proteína M ■ Además de lo anterior, si existe inicialmente, se necesita una reducción de ≥ 50 % del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas
Enfermedad estable	■ No se cumplen los criterios para RC, remisión parcial muy buena, remisión parcial ni enfermedad progresiva
Enfermedad progresiva	■ Aumento de ≥ 25 % desde el nivel basal del componente monoclonal sérico, y el aumento absoluto debe ser ≥ 0,5 g/dl. Si el componente monoclonal inicial es ≥ 5g/dl, son suficientes los aumentos de ≥ 1 g/dl para definir la recidiva ■ Aumento de ≥ 25 % desde el nivel basal del componente monoclonal en orina, y el aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 h ■ Sólo en pacientes sin cifras de proteína M sérica y urinaria medibles: aumento de ≥ 25 % desde el nivel basal en la diferencia entre las cifras de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas; la diferencia absoluta debe ser > 10 mg/dl ■ Aumento de ≥ 25 % desde el nivel basal del porcentaje de células plasmáticas en médula ósea; el porcentaje absoluto debe ser ≥ 10 % (la recidiva desde la RC tiene un valor umbral del 5 % frente al 10 % en otras categorías de recidiva) ■ Aparición clara de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o aumento claro del tamaño de los ya existentes ■ Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11,5 mg/dl o > 2,65 mmol/l), que sólo puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas

Proteína M, proteína monoclonal; RC, remisión completa.

* Todas las categorías de recidiva necesitan dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la clasificación como recidiva o progresión de la enfermedad y/o la instauración de cualquier tratamiento nuevo.

La enfermedad medible se define por:

- Proteína M sérica ≥ 1 g/dl (≥ 10g/l).
- Proteína M en orina ≥ 200 mg/24 h.
- Análisis de cadenas ligeras libres séricas: cifra de cadenas ligeras libres afectadas ≥ 10 mg/dl) (≥ 100mg/l) siempre que el cociente de cadenas ligeras libres séricas sea anómalo.

B. Tratamiento inicial

1. **Medidas generales.** Los pacientes con diagnóstico reciente de MM pueden presentar complicaciones asociadas que necesitan atención inmediata, como la hipercalcemia, la insuficiencia renal, las citopenias graves y la compresión medular. Estas complicaciones deben identificarse pronto y tratarse al mismo tiempo o antes de iniciar el tratamiento de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes asintomáticos y los que presentan MM latente pueden permanecer en observación sin un tratamiento específico hasta que aparezcan signos claros de progresión. A lo largo del tratamiento inicial, deben mantenerse la deambulación y la hidratación, y es importante evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglucósidos y medios de contraste intravenosos para preservar el buen funcionamiento renal. Si se plantea realizar procedimientos radiológicos en los que se utilizan contrastes intravenosos, deberá tenerse en cuenta la vigilancia de una hidratación adecuada y el uso de N-acetilcisteína. Se recomienda el uso de bisfosfonatos (pamidronato o ácido zoledrónico) en casi todos los pacientes con mieloma y función renal normal, particularmente en los que sufren afectación ósea (v. III.C.5). Los autores recomiendan detener el inicio de los bisfosfonatos en la primera tanda del tratamiento para ayudar a disminuir las complicaciones renales por el uso de estos fármacos. Además, debido a la mayor información con que se cuenta sobre la osteonecrosis mandibular (una complicación poco frecuente del tratamiento con bisfosfonatos), deberá considerarse realizar una evaluación odontológica antes de iniciar el tratamiento.
2. **Tratamiento sistémico en el paciente recién diagnosticado** (v. pautas específicas en IV.B.3). Aunque se dispone de numerosas opciones terapéuticas para los pacientes con MM recién diagnosticados, ninguna puede considerarse de primera elección. Se define aquí el tratamiento en dosis no elevadas como tratamiento *tradicional,* y el tratamiento en dosis elevadas con trasplante de citoblastos como tratamiento *intensivo*. El papel exacto de los nuevos fármacos (como el bortezomib, la lenalidomida y la talidomida) en el tratamiento del MM múltiple recién diagnosticado sigue sin estar claro, y es objeto de estudios clínicos en curso. Dado que el tratamiento del MM no cura a los pacientes, las recomendaciones terapéuticas suelen individualizarse y basarse en las comorbilidades, el estado general y las preferencias de los pacientes, así como en las características de la enfermedad. Por ejemplo, si durante el tratamiento se considera el uso del tratamiento en dosis elevadas, es importante evitar los fármacos que alteran la obtención de citoblastos (p. ej., el melfalán y otros alquilantes). En el paciente con síntomas importantes de la enfermedad, es razonable elegir un tratamiento de primera elección muy activo que produzca respuestas rápidas. De igual modo, en los pacientes con disfunción renal se recomienda elegir fármacos con un perfil renal seguro (p. ej., tratamiento basado en el bortezomib).

   Los pacientes con factores de mal pronóstico de inicio [deleción del cromosoma 13 por citogenética en metafase o t(4;14), microglobulina β_2

elevada o aumento del índice de marcado de las células plasmáticas] evolucionan peor con todos los tratamientos tradicionales. Por ello, el mejor tratamiento en estos casos es la participación en estudios clínicos. Por otro lado, aunque no está demostrado, se intuye que el tratamiento intensivo (tratamiento de inducción con un nuevo fármaco seguido de la consideración de tratamiento en dosis elevadas) produciría mejores resultados. Aunque en algunos artículos se sugiere que el tratamiento basado en el bortezomib solventa los efectos negativos de la enfermedad de riesgo elevado, estas observaciones se basan en números reducidos de pacientes con seguimientos relativamente breves, y en otras investigaciones no se han confirmado estos hallazgos.

En los pacientes elegibles para recibir un tratamiento intensivo, es razonable el uso de dexometasona combinada con un inmunomodulador (lenalidomida) o un inhibidor de proteasoma. Al producirse la mejor respuesta, es cuando se recomienda la obtención de citoblastos. El tratamiento basado en lenalidomida suele mantenerse hasta que se observa progresión de la enfermedad o hasta la administración de tratamiento en dosis elevadas, mientras que el tratamiento basado en bortezomib suele programarse para seis a ocho tandas (o hasta el tratamiento en dosis elevadas).

Aunque muchos pacientes de más de 65 años siguen siendo excelentes candidatos para el tratamiento intensivo, el que utiliza dosis elevadas puede ser inadecuado para algunos; se ha demostrado que el tratamiento con melfalán, prednisona y talidomida o bortezomib es superior a la administración de melfalán y prednisona. Además, también puede ser razonable el uso del tratamiento con dosis bajas de dexametasona y lenalidomida. Asimismo, en los pacientes de más edad con comorbilidad, puede ser adecuado el uso de un tratamiento menos intensivo (p. ej., melfalán o ciclofosfamida combinado con prednisona). A continuación se describirán las pautas de quimioterapia.

3. Recomendaciones de la quimioterapia tradicional. Aunque se han descrito numerosas pautas de quimioterapia adicionales, a continuación sólo se revisarán los fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento del MM.

a. La **dexametasona** se considera el corticoesteroide habitual en numerosas pautas de inducción para el MM. Recientemente, en el estudio del Eastern Cooperative Oncology Group que comparó la lenalidomida y la dexametasona en una dosis baja con la lenalidomida y la dexametasona en una dosis elevada, se demostraron beneficios en la supervivencia con la dosis inferior de dexametasona. Este hecho fue más evidente en los pacientes mayores de 65 años, aunque se detectó en todos los grupos de edad. La dexametasona en una dosis elevada durante algunas tandas, combinada con lenalidomida, sigue siendo una opción razonable para tratar a pacientes más jóvenes con una gran extensión (carga) de enfermedad.

La dexametasona en una dosis elevada se administra a razón de 40 mg

v.o. los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20, repitiéndose las tandas cada 28 días. La dexametasona en dosis baja se administra en una dosis de 40 mg v.o. a la semana o los días 1 a 4 de una tanda de 28 días. Los efectos tóxicos importantes son la hiperglucemia, la dispepsia, el cansancio y la debilidad muscular. Además, los pacientes suelen referir agitación e insomnio con el uso de esta pauta de dexametasona. Entre los efectos tóxicos a más largo plazo se encuentran el aumento del número de infecciones, la catarata, la osteoporosis y la necrosis avascular de las cabezas femorales. Como monoterapia en pacientes con mieloma recién diagnosticado, se observan respuestas en aproximadamente el 50 % de los casos, y la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la respuesta es de alrededor de un mes. Sin embargo, la mediana de la duración de la respuesta es de sólo 6 meses. Por tanto, la dexametasona como fármaco único no suele ser el tratamiento de elección.

b. Talidomida y dexametasona. La adición de talidomida a la pauta anterior de dexametasona aumenta el índice de respuesta (aproximadamente el 70 %), pero con efectos tóxicos añadidos (en forma de episodios tromboembólicos, exantema, sedación, neuropatía periférica y estreñimiento). Aunque la talidomida se inició en dosis de 200 mg/día a la hora de acostarse en el estudio clínico principal, la experiencia sugiere que la tolerancia del paciente aumenta si la talidomida se inicia de un modo más gradual.

Se recomienda iniciar la administración de talidomida con 50 mg/día a la hora de acostarse y aumentar la dosis diaria en incrementos de 50 mg cada semana hasta una dosis deseada que no supere los 200 mg/día, o según indique la tolerancia del paciente. Sin embargo, hay que señalar que no se conoce una dosis mínima necesaria para obtener respuesta: algunos pacientes (pocos) responden a dosis de tan sólo 50 mg tres veces por semana.

Además, en los pacientes que responden a la dexametasona en dosis elevadas, la reducción del corticoesteroide a 40 mg los días 1 a 4 del mes (o dexametasona en dosis baja) mejora la tolerancia.

Como profilaxis para el mayor riesgo de episodios tromboembólicos, que ocurren en alrededor del 17 % de los pacientes tratados con esta combinación, se recomienda el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg). Otros investigadores han utilizado diferentes estrategias profilácticas, entre ellas la heparina de bajo peso molecular y la anticoagulación terapéutica con warfarina. En un reciente estudio clínico aleatorizado de estas estrategias tromboprofilácticas no se demostró superioridad de ninguna de las pautas anteriores. Dado que el uso prolongado de talidomida se ha asociado a la aparición de neuropatía, este fármaco ha sido sustituido en gran medida por la lenalidomida en este contexto. Esta pauta puede considerarse en los pacientes con citopenias importantes o insuficiencia renal y enfermedad que no responde al bortezomib.

c. Lenalidomida y dexametasona. La lenalidomida es un inmunomodulador que produce una inhibición del factor de necrosis tumoral α más potente que la talidomida. Además, la lenalidomida tiene un perfil de efectos adversos diferente al de la talidomida y no suele causar sedación importante ni neuropatía; produce mielosupresión. En los pacientes con recidiva del MM o MM resistente al tratamiento, la combinación de lenalidomida y dexametasona produjo respuestas en aproximadamente el 60 % de los casos, con una supervivencia sin progresión de la enfermedad de alrededor de 12 meses.

La administración de lenalidomida suele iniciarse con 25 mg/día v.o. durante 21 días de 28. Se recomiendan dosis iniciales inferiores en los pacientes con disfunción renal, ya que la lenalidomida se elimina por esta vía. Entre sus efectos tóxicos se encuentran: episodios tromboembólicos, mielosupresión, exantema y diarrea. La mielosupresión suele detectarse pronto durante el transcurso de la enfermedad, y la neutrocitopenia febril es inusual. La lenalidomida con dosis bajas de dexametasona produce respuesta en el 75 % al 90 % de los pacientes. No está clara la duración óptima del tratamiento con lenalidomida. Puesto que en los estudios clínicos se ha utilizado este fármaco hasta la progresión de la enfermedad, se recomienda un abordaje similar en los pacientes que toleran bien la lenalidomida y no utilizar el tratamiento con dosis elevadas de inmediato. Tras dos tandas de tratamiento, debe considerarse la disminución de la frecuencia de la dexametasona a 4 días. Además, en los pacientes que responden tras 1 año de tratamiento, es razonable omitir el uso de dexametasona y continuar con lenalidomida como monoterapia. El tratamiento prolongado con lenalidomida puede dificultar la obtención de citoblastos, para lo que puede ser necesario el uso de quimioterapia combinada con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*).

d. Melfalán y prednisona. El uso de estos dos fármacos ha disminuido al disponerse de nuevas opciones, y las combinaciones de talidomida o bortezomib con melfalán y prednisona (MP) han proporcionado mejores supervivencias que el uso aislado de MP. Sin embargo, la combinación de melfalán y prednisona sigue siendo una opción razonable en pacientes muy ancianos con muchas comorbilidades. Su uso produce una respuesta global de alrededor del 50 % en los pacientes con mieloma recién diagnosticado y una mediana de tiempo de progresión de unos 15 meses. Aunque existen dosis y pautas diferentes de MP, se recomiendan las siguientes:

- Melfalán: 9 mg/m^2 v.o. los días 1 a 4, *y*
- Prednisona: 100 mg v.o. los días 1 a 4.

Para que la absorción sea fiable, el melfalán debe administrarse con el estómago vacío. Se repetirá la tanda cada 4 a 6 semanas dependiendo del recuento hematológico. La combinación de melfalán y prednisona suele administrarse durante seis a nueve tandas, y el tratamiento de más de 1

año aumenta el riesgo de mielodisplasia. Las respuestas a MP tienden a ser más lentas que el promedio, lo que la convierte en una pauta menos interesante para los pacientes con síntomas importantes. Por otro lado, es una pauta que los pacientes con mieloma toleran bien, y la mielosupresión es el efecto adverso principal. La pauta MP no debe utilizarse en pacientes candidatos a un tratamiento intensivo, ya que podría alterar la obtención de citoblastos.

e. Melfalán, prednisona y talidomida. La talidomida se ha añadido al melfalán y a la prednisona en la pauta «melfalán, prednisona, talidomida» (MPT). Pueden realizarse aquí recomendaciones similares a las presentadas en el apartado IV.B.3.b sobre el uso de la talidomida. Además, suelen recomendarse dosis de hasta 100 mg de talidomida a la hora de acostarse. En algunos estudios sobre la pauta MPT se mantuvo la administración de talidomida durante 1 año después de interrumpir la pauta con MP, mientras que en otros estudios de la pauta MPT, se interrumpió la talidomida al mismo tiempo que se cesó la administración de MP. En los pacientes con una buena tolerancia a la talidomida, es razonable continuar el uso de este fármaco.

f. Bortezomib. El bortezomib es un inhibidor del proteasoma, un complejo enzimático multicatalítico cuyo uso está autorizado para la recidiva del MM o el MM resistente al tratamiento y, más recientemente, para la enfermedad recién diagnosticada, en combinación con MP. Además, la combinación con dexametasona o doxorubicina liposómica pegilada o con talidomida o lenalidomida ha mostrado resultados prometedores. Se ha observado que, como fármaco único en los pacientes con recidiva o enfermedad resistente al tratamiento, produce un índice de respuesta de entre el 30 % al 40 %, y una mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 6 a 7 meses, lo que es superior a los resultados obtenidos con dosis elevadas de dexametasona.

- El bortezomib se administra en dosis de 1,3 mg/m^2 i.v. en 3 s a 5 s, los días 1, 4, 8 y 11 de una tanda de 21 días.
- La dexametasona (20 mg el día de la administración del bortezomib y el día siguiente) suele añadirse después de dos tandas en los pacientes en los que las respuestas son insuficientes. Sin embargo, la adición de corticoesteroides sólo produce una ligera mejora en la respuesta o en la calidad de la misma.

El tratamiento se administra durante un máximo de ocho tandas. Entre los efectos adversos de grados 3 y 4 del bortezomib se encuentran: trombocitopenia (30 %), neutrocitopenia (14 %), anemia (10 %) y neuropatía (8 %). La neuropatía debe controlarse cuidadosamente, prestando especial atención a la neuropatía autónoma en forma de íleo paralítico y la neuropatía periférica tardía tras la in terrupción del tratamiento. La neuropatía suele ser dolorosa, aunque también reversible, en unos dos tercios de los pacientes a los 3 a 6 meses de interrumpir el tratamiento. El tratamiento basado en

bortezomib suele ser el de elección en los pacientes con alteración renal importante.

g. Melfalán, prednisona y bortezomib. En la habitual pauta «melfalán, prednisona y bortezomib» (VMP) se añaden dos tandas de bortezomib de 3 semanas a una tanda de MP de 6 semanas. Además, se han descrito pautas «ligera» y «superligera» de VMP en las que el bortezomib se administra según una pauta habitual durante la primera tanda y, después, de forma semanal, o bien se administra cada semana en lugar de dos veces a la semana, respectivamente. Estas pautas de menor intensidad producen menos neuropatía de grado 3 y menos efectos adversos gastrointestinales que la pauta VMP habitual. Aunque las pautas VMP «ligera» y «superligera» tienen índices de respuesta comparables a los de la pauta VMP, no se ha comparado la eficacia en un estudio aleatorizado, y estas pautas de intensidad reducida no demostraron ventaja alguna para la supervivencia frente a la pauta MP, a diferencia de la pauta VMP habitual. El riesgo de una reactivación del virus de la varicela zóster puede reducirse o eliminarse con una profilaxis con aciclovir, que se recomienda en todas las pautas que incluyen el bortezomib.

- VMP habitual.
  - Bortezomib: 1,3 mg/m^2 los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, durante cuatro tandas, seguido de 1,3 mg/m^2 los días 1, 8, 22 y 29 durante cinco tandas.
  - Melfalán: 9 mg/m^2 los días 1 a 4.
  - Prednisona: 60 mg/m^2 los días 1 a 4.
  - Las tandas se repiten cada 6 semanas.
- VMP ligera.
  - Dosis similares de MP, administrando bortezomib los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 durante una tanda, y los días 1, 8, 22 y 29 durante las ocho tandas.
- VMP superligera.
  - Dosis similares de MP, administrando bortezomib los días 1, 8, 22 y 29 durante las nueve tandas.

h. Ciclofosfamida y prednisona. Es una alternativa algo olvidada para la pauta MP. La ciclofosfamida no necesita ajustes de dosis por insuficiencia renal, lo que la convierte en un fármaco útil para los pacientes con un estado general deteriorado o comorbilidad. Produce un índice de respuesta de alrededor del 50 % y una supervivencia sin progresión de la enfermedad de 12 a 15 meses en los pacientes que no habían recibido tratamiento. Se administra:

- Ciclofosfamida: 1 000 mg/m^2 i.v. el día 1, *y*
- Prednisona: 100 mg v.o. los días 1 a 5.
- Las tandas se repiten cada 21 días.

La pauta con ciclofosfamida y prednisona se tolera bien y, a diferencia de la pauta MP, no afecta de modo significativo a la reserva de

citoblastos. Además, se han añadido talidomida y bortezomib a esta pauta, con eficacia demostrada.

i. **Bortezomib, lenalidomida y dexametasona.** La combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (RVD) se ha evaluado en pacientes con MM recién diagnosticado y con MM tratado anteriormente. En el primer caso, la combinación ha mostrado un elevado índice de respuesta y parece tolerarse bien. En un estudio clínico de varios grupos en curso se está comparando esta combinación con el uso de lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados. Sin embargo, sigue sin estar claro si el elevado índice de respuesta de este combinación triple se traducirá en una mejor evolución de los pacientes. En los pacientes recién diagnosticados, el tratamiento RVD se administra:
   - Lenalidomida: 25 mg v.o. los días 1 a 14.
   - Bortezomib: 1,3 mg/m^2 i.v. los días 1, 4, 8 y 11.
   - Dexametasona: 20 mg v.o. los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
   - Las tandas se repiten cada 21 días.

   En el tratamiento complementario se incluye la profilaxis con aciclovir y ácido acetilsalicílico frente a la reactivación del virus de la varicela zóster y la enfermedad tromboembólica, respectivamente.

   En los casos de mieloma recidivante o resistente al tratamiento, la pauta RVD ha producido respuestas en pacientes que no responden al tratamiento con lenalidomida y bortezomib. Debido a la afectación de la médula ósea que suele existir en estos pacientes, la dosis inicial de lenalidomida es de 15 mg v.o. los días 1 a 14 de una tanda habitual con bortezomib.

j. **Bortezomib y doxorubicina liposómica pegilada.** El bortezomib se ha combinado con la doxorubicina liposómica pegilada. En un estudio clínico piloto en fase III, que condujo a la autorización del uso de la doxorubicina liposómica pegilada, se comparó esta combinación con el bortezomib como fármaco único en pacientes con mieloma recidivante o resistente al tratamiento. La combinación produce un índice de respuesta global similar al obtenido con el bortezomib como fármaco único, pero las respuestas de calidad (respuestas parciales muy buenas y mejores) aumentaron con la politerapia, lo que se tradujo en una mejoría de la supervivencia global y sin progresión de la enfermedad. Se administró doxorubicina liposómica pegilada (30 mg/m^2) el día 4 de una tanda habitual de bortezomib, aunque según la experiencia de los autores, también puede administrarse con seguridad el día 1 de la tanda. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, la mielosupresión y la cardiotoxicidad son importantes efectos adversos de la doxorubicina liposómica pegilada. Además, puede añadirse dexametasona a esta pauta, y se han documentado datos interesantes iniciales con esta combinación, aunque no han vuelto a repetirse.

4. **Tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento.** A pesar de las respuestas iniciales al tratamiento,

casi todos los pacientes presentan MM recidivante o resistente al tratamiento. En los que presentan una recidiva mayor de 1 año después de recibir quimioterapia, por lo general se logra la remisión con la misma pauta farmacológica. Los pacientes en los que la recidiva aparece antes, probablemente necesitarán otra pauta terapéutica. Los pacientes con mieloma resistente al tratamiento muestran signos de enfermedad progresiva mientras reciben tratamiento activo o en los 60 días siguientes al último tratamiento a pesar de que hayan podido presentar respuestas iniciales. Esta población de pacientes tiene una evolución peor que los pacientes en los que el mieloma recidiva. A la hora de elegir un tratamiento antineoplásico, la inclusión de estos pacientes con recidiva o resistencia al tratamiento en estudios clínicos debe ser una primera consideración. Están apareciendo nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del MM, entre ellas nuevos fármacos inmunomoduladores (pomalidomida), nuevos inhibidores de proteasomas (carfilzomib), inhibidores de la histona desacetilada (LBH589, vorinostat), inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (temsirolimus) y anticuerpos RANK-L (denosumab). Probablemente, muchos de ellos se autorizarán primero para el tratamiento de los pacientes con recidiva o resistentes al tratamiento, antes de llegar a ser una indicación en los pacientes recién diagnosticados.

5. **Tratamiento en dosis elevadas con trasplante de médula ósea o de hemocitoblastos periféricos.** El papel del tratamiento en dosis elevadas y el autotrasplante de citoblastos para el MM, con la aparición de los nuevos fármacos, sigue estando poco definido. Los primeros informes sobre el tratamiento en dosis elevadas despertaron un gran entusiasmo, ya que el método se asociaba a beneficios sobre la supervivencia superiores a los del tratamiento habitual con alquilantes. Los estudios clínicos recientes que comparan el tratamiento en dosis elevadas con el tratamiento convencional no han logrado confirmar los resultados de los primeros estudios clínicos, probablemente debido a los avances en los tratamientos de referencia y a la disponibilidad de nuevos tratamientos de rescate. A pesar de la falta de beneficios claros sobre la supervivencia global, el tratamiento inicial con dosis elevadas logra una prolongación del tiempo sin síntomas de enfermedad ni efectos tóxicos del tratamiento, una medida indirecta de la calidad de vida. Con la llegada de nuevos fármacos, será necesario validar el papel y el momento de administración del tratamiento en dosis elevadas.

   Para los pacientes que prefieren el tratamiento en dosis elevadas, los tratamientos de inducción disponibles son el uso de lenalidomida o talidomida-dexametasona o bortezomib-dexametasona. Se ha demostrado que la inducción con tres fármacos produce un mayor índice de respuestas de calidad, en comparación con la inducción con dos fármacos. Aunque esto puede traducirse en un aumento de las respuestas de calidad tras el trasplante, sigue sin estar claro si la inducción con tres fármacos mejorará la supervivencia. Por tanto, el uso de la inducción con tres fármacos sólo deberá considerarse en el contexto de estudios clínicos.

Los citoblastos pueden derivar de la sangre periférica o de la médula ósea. En el primer caso, puede realizarse con el uso de G-CSF con o sin quimioterapia. En el campo de la práctica clínica, han aparecido nuevos fármacos para facilitar la obtención de los citoblastos (plerixafor). La infusion de hemocitoblastos periféricos logra un injerto más rápido en comparación con la infusión de mielohemocitoblastos (hemocitoblastos de la médula ósea). El tratamiento en dosis elevadas suele realizarse en forma de melfalán en dosis de 200 mg/m^2 en pacientes más jóvenes con una función renal intacta. La radiación corporal total ha sido abandonada casi por completo en este contexto debido a los peores resultados asociados a su utilización. Aunque la eliminación de células malignas del injerto parece ser intuitivamente útil, no ha demostrado que mejore los resultados, y la eliminación *in vivo* (con tratamiento sistémico) sigue siendo la modalidad de elección. En algunos centros de trasplante se ha utilizado de forma ambulatoria el tratamiento en dosis elevadas con infusion de hemocitoblastos periféricos, aunque sigue siendo un tratamiento hospitalario de 2 a 3 semanas en la mayoría de los centros.

Los avances del tratamiento en dosis elevadas probablemente intervendrán en la definición del papel de la vacunación y los fármacos inmunomoduladores tras el autotrasplante de citoblastos y la mejora del tratamiento complementario necesario para mejorar aun más la seguridad de este método.

6. **Duración del tratamiento y papel del tratamiento de mantenimiento.** Los pacientes con proteína M estable durante más de 6 meses (la denominada *fase de meseta)* parecen tener un pronóstico favorable y deben ser some-tidos a un control riguroso al menos cada 3 meses. Ningún estudio ha demostrado de forma concluyente que la administración de quimioterapia durante más de 1 año en los pacientes que responden proporcione beneficio alguno (salvo con el tratamiento con inmunomoduladores, en los que el tratamiento suele mantenerse hasta que la enfermedad progresa o aparecen efectos tóxicos importantes). Diversos investigadores han observado una reaparición más temprana del mieloma activo tras cesar totalmente el tratamiento, lo que sugiere que el tratamiento de man tenimiento ofrece un efecto beneficioso. En un estudio realizado por el SWOG se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con prednisona (50 mg a días alternos) mejora la supervivencia global y la supervivencia sin progresión de la enfermedad, al comparar el tratamiento de mantenimiento con 10 mg de prednisona a días alternos. Aunque el tratamiento con interferón consiguió una supervivencia pro longada sin progresión de la enfermedad, la supervivencia global no aumentó y los efectos tóxicos del interferón fueron considerables. El uso de talidomida para mantener las respuestas observadas tras el tratamiento intensivo se ha asociado a una mejoría de la supervivencia en los pacientes, no en una respuesta parcial muy buena ni mejor tras el tratamiento en dosis elevadas. Por otro lado, en los pacientes con tratamiento continuo con talidomida debe vigilarse rigurosamente la posible aparición de neuropatía

periférica, y es frecuente que dosis de tan sólo 50 mg en días alternos sea todo lo que los pacientes toleren. En la actualidad, no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con talidomida tras el tratamiento intensivo sistemáticamente en todos los pacientes. Los datos recientes del Cancer and Leukemia Group B y del Institute for Functional Medicine han evaluado el tratamiento de mantenimiento con lena-lidomida. Ambos estudios han documentado un beneficio significativo del mantenimiento con lenalidomida sobre la supervivencia sin progresión de la enfermedad, mientras que la supervivencia global sigue sin ser estadísticamente diferente con el mantenimiento con lenalidomida. La consideración de este último debe individualizarse, exponiendo al paciente los riesgos y los beneficios.

7. **Papel de la radioterapia.** Aunque la radioterapia puede curar a algunos pacientes con plasmocitomas solitarios, su uso en pacientes con MM es paliativo y complementario al uso del tratamiento sistémico. Los pacientes con plasmocitomas extraesqueléticos sintomáticos, grandes lesiones líticas que pueden causar fracturas en huesos largos, compresión medular o de raíces nerviosas por células plasmáticas, y determinadas fracturas patológicas son buenos candidatos a la radioterapia. Es prudente aplicarla con un uso conservador, ya que la radiación sobre la médula ósea puede alterar las reservas medulares y reducir la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento posterior.

C. Complicaciones de la enfermedad o el tratamiento

En el capítulo 33 se describen los efectos adversos destacables de cada antineoplásico. A continuación se describen las complicaciones características del MM.

1. **Hipercalcemia.** En el pasado era una complicación muy habitual del MM, pero hoy en día la hipercalcemia se detecta con menor frecuencia, probablemente debido a la mayor difusión del tratamiento con bisfosfonatos para proteger los huesos. La fisiopatología de la hipercalcemia en los pacientes con MM está relacionada con el aumento de la activación de los osteoclastos debido a la unión de estos a las células plasmáticas malignas. El ligando del activador del receptor del factor nuclear κB (RANK) producido por células del estroma de la médula ósea es la citocina mejor descrita que interviene en este efecto. Los anticuerpos frente al ligando de RANK están introduciéndose en el ámbito clínico, y en la actualidad están siendo estudiados en estudios clínicos realizados en pacientes con MM. Los síntomas de la hipercalcemia suelen ser diversos, a menudo se superponen con efectos adversos de la talidomida y necesitan un elevado índice de sospecha para su detección. Entre ellos se encuentran la anorexia, el estreñimiento, la poliuria y el letargo. La hipercalcemia sin tratamiento puede producir coma y muerte. La deshidratación y la disfunción renal reversible suelen asociarse también a la hipercalcemia. El tratamiento de esta alteración consiste en la hidratación intensa con solución salina, el uso de diuréticos del asa una vez que se produce una sobrecarga hídrica, el uso de corticoesteroides (prednisona, 60 mg durante 7 días) y el tratamiento con

bisfosfonatos. En ocasiones se utiliza la calcitonina, reservándose la hemodiálisis para casos que no responden al tratamiento. Cuando aparece hipercalcemia en pacientes sin tratamiento previo, la instauración rápida del tratamiento para el MM además de todo lo indicado consigue un control eficaz y duradero.

a. Bisfosfonatos

- Pamidronato: 90 mg administrados como infusión intravenosa durante 2 h, que puede repetirse cada 30 días, *o*
- Ácido zoledrónico: 4 mg i.v. durante 15 min a 30 min si no existe disfunción renal.

b. Calcitonina: 100 UI a 300 UI s.c. cada 8 h a 12 h durante 2 a 3 días. La calcitonina suele administrarse con prednisona (60 mg/día v.o.) para prolongar su eficacia.

c. Hemodiálisis: es muy eficaz, pero no suele ser necesaria.

2. **Infecciones** (v. cap. 27). Los pacientes con MM sufren un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, que suelen estar relacionadas con microorganismos encapsulados. El déficit de inmunoglobulinas normales, la disminución de las reservas de la médula ósea, los tratamientos del MM y la inmovilización debida a afectación esquelética son factores predisponentes importantes. Es esencial realizar una evaluación rápida de la fiebre y otras manifestaciones de infección, e iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico. El uso profiláctico y terapéutico de factores de crecimiento (como G-CSF) suele tenerse en cuenta. En los pacientes con complicaciones infecciosas recidivantes importantes, se administrará Ig intravenosa.
3. **Hiperviscosidad.** Se trata de una manifestación poco frecuente del MM, que se observa con mayor frecuencia en los pacientes con macroglobulinemia de Waldeström. Puede manifestarse como una alteración del sistema nervioso central (a menudo sutil y percibida como dificultades de concentración, alteraciones visuales y cefaleas) y, en ocasiones, como insuficiencia cardíaca congestiva. Para tratar la hiperviscosidad sintomática se utiliza la plasmaféresis; sin embargo, debe combinarse con un tratamiento sistémico dirigido al clon de células plasmáticas, ya que los beneficios de la plasmaféresis son de escasa duración.
4. **Disfunción renal.** Las posibles causas de disfunción renal en los pacientes con MM son: nefropatía causada por cilindros o riñón del mieloma, fármacos (p. ej., AINE, bisfosfonatos y medios de contraste intravenosos), hipercalcemia, hiperuricemia y nefropatía causada por uratos, depósito amiloide, pielonefritis y otras infecciones, síndrome de hiperviscosidad, infiltración de ambos riñones con células plasmáticas (poco frecuente) y acidosis tubular renal. Además, los pacientes con MM son particularmente propensos a la depleción de volumen intravascular y a la hiperazoemia prerrenal. La hidratación adecuada, evitar siempre que sea posible los posibles fármacos causantes, la alta sospecha clínica y la identificación precoz de la etiología lograrán que la evolución renal sea mejor, ya que la mayoría de las causas de disfunción renal son reversibles. En los pacientes

con MM y disfunción renal grave en quienes se han descartado causas fácilmente identificables de disfunción renal, se puede suponer que tienen una nefropatía causada por cilindros sin necesidad de realizar una biopsia. En estos casos seleccionados, debe considerarse la plasmaféresis, además de iniciar un tratamiento con quimioterapia. Aunque la plasmaféresis no afecta a la supervivencia global, puede mejorar la supervivencia sin necesidad de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal grave que no mejoran con las intervenciones señaladas, debe considerarse la hemodiálisis si la quimioterapia ofrece la posibilidad de una remisión prolongada.

5. **Destrucción ósea.** Sigue siendo la principal causa de discapacidad, dolor e inmovilización de los pacientes con MM. El abordaje multidisciplinar es fundamental en los pacientes con afectación ósea. Los bisfosfonatos se administran mensualmente en los primeros 1 a 2 años, y con menor frecuencia a partir de entonces. Se ha observado que reducen la incidencia de fenómenos relacionados con el sistema esquelético. El pamidronato y el ácido zoledrónico se han asociado a la aparición de osteo-necrosis mandibular. Un odontólogo con experiencia en el tratamiento de esta complicación debe evaluar de forma precoz a los pacientes con síntomas mandibulares o dentales. Además, los bisfosfonatos deben retirarse 1 mes antes y hasta 2 meses después de cualquier procedimiento dental programado, o tras la confirmación de la curación total después del procedimiento. Para aliviar las lesiones líticas dolorosas suele utilizarse la radioterapia. La intervención quirúrgica se utiliza para prevenir fracturas inminentes de huesos que soportan carga, y en el tratamiento de las fracturas por compresión que causan dolor y disminución de la altura (cifoplastia).
6. **Anemia.** La anemia se observa con frecuencia en los pacientes con MM. Esta enfermedad y su tratamiento provocan anemia en la mayoría de los casos. Además, se ha observado un subgrupo de pacientes con déficit de folato y de vitamina B_{12}, y se cree que el tratamiento con eritropoyéticos disminuye las reservas de hierro. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones de todos estos parámetros (hierro, folato y vitamina B_{12}). El uso de epoetina humana recombinante produce respuestas en caso de anemia en el 80 % aproximadamente de los pacientes.
7. **Leucemia.** La leucemia mieloide aguda aparece hasta en el 4 % de los pacientes con mieloma que han recibido quimioterapia basada en alquilantes (melfalán). En el momento del diagnóstico, existe mielodisplasia en un subgrupo de pacientes ya que, como el mieloma, se observa en los grupos de edad más avanzada. En este contexto, la leucemia parece ser consecuencia de la interacción de un carcinógeno con un huésped predispuesto. Al evitar el tratamiento prolongado con alquilantes, la incidencia de esta complicación está disminuyendo. Además, cada vez se observa con mayor frecuencia el síndrome de mielodisplasia tras el tratamiento con dosis elevadas y autotrasplante de citoblastos en los pacientes con mieloma, que actualmente logran una supervivencia más prolongada que con los tratamientos anteriores.

IV. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (LINFOMA

LINFOPLASMOCÍTICO)

A. Diagnóstico y cuadro inicial

La MW es un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B caracterizado por la producción de una Ig monoclonal del subtipo IgM y por una infiltración intertrabecular de la médula ósea con un infiltrado linfoplasmocítico. El segundo grupo de trabajo internacional sobre esta afección ha propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico: una proteína M IgM en cualquier concentración, infiltración de la médula ósea con linfocitos pequeños que muestran diferenciación plasmocitoide y con un inmunofenotipo indicativo (expresión de IgM de superficie, CD19, CD20, CD25, CD27, FMC7 y CD138, sin expresión de CD5, CD10, CD23 y CD103).

Los síntomas atribuibles a la MW se relacionan con la infiltración tumoral o con la proteína M. Los primeros causan síntomas generales (fiebre, sudoración y pérdida de peso), citopenias (secundarias a la afectación de la médula ósea), linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Los síntomas relacionados con la proteína M son la hiperviscosidad, la crioglobulinemia, las crioaglutininas, la neuropatía y la amiloidosis.

B. Consideraciones generales y objetivos del tratamiento

La MW no se cura: el tratamiento es paliativo y destinado a reducir los síntomas y a prevenir las complicaciones de la enfermedad. Cada vez son más numerosos los pacientes sin signos ni síntomas que son diagnosticados de MW. La observación expectante es el método recomendado para los pacientes asintomáticos. No debe utilizarse la concentración de proteína M como una indicación para el tratamiento. La elección de la opción terapéutica en un paciente sintomático está dirigida por las manifestaciones de la enfermedad y por las características del paciente. Los tratamientos disponibles son los alquilantes orales, los análogos de nucleósidos, la monoterapia con rituximab y una combinación de quimioterapia, rituximab y autotrasplante de citoblastos. Los nuevos tratamientos incluyen la talidomida, el alemtuzumab y el bortezomib. Se han realizado estudios clínicos aleatorizados limitados de la MW, y las recomendaciones terapéuticas se basan principalmente en estudios en fase II. Los pacientes con esta afección se controlan mediante determinaciones repetidas de uno o más de los siguientes parámetros: proteína M sérica, viscosidad sérica cuando está elevada y tomografías computarizadas seriadas. La respuesta completa se define como la desaparición de la proteína M y la resolución de la infiltración de los ganglios linfáticos y demás órganos confirmada mediante dos evaluaciones separadas entre sí por 6 semanas. La respuesta parcial se define como una reducción de la proteína M mayor del 5 % y una disminución de más del 50 % de las linfadenopatías, con resolución de los síntomas relacionados con la enfermedad. La enfermedad progresiva se define como un aumento de la proteína M superior al 25 %, empeoramiento de las citopenias, infiltración de órganos o síntomas relacionados con la enfermedad. Tras documentar la mejor respuesta, el tratamiento continuo no ofrece beneficios claros. La mediana de supervivencia de los pacientes con MW se ha situado históricamente en 5 a 10 años, probablemente como consecuencia del envejecimiento de la población de pacientes y de la comorbilidad.

B. Tratamiento

1. Las **citopenias** en los pacientes con MW se relacionan con la afectación de la médula ósea y, en ocasiones, con el hiperesplenismo. La anemia es frecuente y suele responder a los eritropoyéticos. Aunque las transfusiones suelen ser seguras, con frecuencia se realizan con precaución en los pacientes con hiperviscosidad, ya que los eritrocitos contribuyen a la viscosidad de la sangre entera. La trombocitopenia y la anemia suelen ser indicaciones para iniciar el tratamiento, y la mejoría de estas citopenias suele contemplarse como un indicio de respuesta al tratamiento. En ocasiones, se necesitan transfusiones de trombocitos, especialmente después de administrar quimioterapia a un paciente con trombocitopenia basal.

2. Hiperviscosidad. El síndrome de hiperviscosidad responde con facilidad a la plasmaféresis. Esta no debe contemplarse como un tratamiento a largo plazo, y finalmente se necesita la consolidación de esa respuesta con quimioterapia para que los pacientes sean independientes de dicho procedimiento.

3. Quimioterapia

a. Alquilantes orales

- Clorambucilo: 2 mg/día a 6 mg/día v.o., *o*
- Ciclofosfamida: 50 mg/día a 100 mg/día v.o.
- Suelen añadirse 40 mg a 60 mg de prednisona v.o. los días 1 a 4 cada 4 semanas.

Aunque es poco frecuente alcanzar respuestas completas con el uso de alquilantes, las respuestas parciales se aproximan al 50% en algunas series. El tiempo de respuesta es lento con estos fármacos y su uso debe considerarse en los pacientes de edad avanzada en los que no es necesario un control rápido de la enfermedad.

b. Análogos de los nucleósidos

- Fludarabina: 25 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5.
- Las tandas se repiten cada 28 días.

Aunque numerosos pacientes toleran esta pauta, es mejor tratar con dosis reducidas a los de más edad y los que sufren citopenias basales importantes. Se recomienda administrar 2 a 3 días de fludarabina (25 mg/m^2) en los dos primeras tandas; se considerará el aumento de la dosis si el paciente tolera bien el tratamiento y las respuestas son insuficientes. Se ha demostrado que los análogos de los nucleósidos producen un mayor índice de respuesta que los alquilantes orales, aunque no se haya comprobado ningún beneficio sobre la supervivencia. Con el uso de estos análogos de nucleósidos se acorta el tiempo hasta la respuesta. Se recomienda el uso de estos fármacos en pacientes más jóvenes en los que no se considera el autotrasplante de citoblastos y que requieren un control tumoral rápido.

c. Rituximab

- Rituximab: 375 mg/m^2 i.v. semanalmente durante cuatro dosis (se considerará la repetición de otras cuatro dosis).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido hacia los CD20 sobre

los linfocitos B. Los índices de respuesta oscilan entre el 20 % y el 70 % en pacientes de diagnóstico reciente, y se sitúan en torno al 30 % en los pacientes con recidiva. El tiempo transcurrido hasta la aparición de respuesta al rituximab es de unos 3 meses. Se ha descrito una reagudización en los pacientes tratados con rituximab, que se caracteriza por un aumento transitorio de la IgM sérica. Una concentración sérica de IgM inferior a 5 g tiene valor predictivo de respuesta al fármaco. Se recomienda el uso de este fármaco en pacientes más jóvenes con síntomas mínimos de la enfermedad y con una menor concentración sérica de IgM.

d. **Tratamiento en dosis elevadas y autotrasplante de citoblastos.** El autotrasplante de citoblastos ha producido índices elevados de respuestas (en torno al 90 %) y respuestas duraderas (supervivencia sin progresión de la enfermedad cercana a los 70 meses) en una serie reducida de pacientes. El escaso número de pacientes, la naturaleza no aleatorizada de los estudios y la posible morbilidad relacionada con el tratamiento dificulta la recomendación sistemática de este método en la mayoría de los casos. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta en pacientes más jóvenes tras el tratamiento citorreductor con rituximab. El tratamiento con alquilantes y análogos de nucleósidos puede alterar la capacidad para obtener citoblastos y debe utilizarse con prudencia en pacientes más jóvenes.

V. AMILOIDOSIS

En este apartado se considera sólo la amiloidosis primaria, con o sin neoplasias de células plasmáticas asociadas. En estos trastornos se acumulan fragmentos de cadenas ligeras de Ig y se depositan en los tejidos afectados. Estos depósitos producen disfunción orgánica y se caracterizan por una birrefringencia de color verde manzana patognomónica en el microscopio de luz polarizada. La amiloidosis primaria infiltra de forma característica la lengua, el corazón, la piel, los ligamentos y el músculo, y en ocasiones los riñones, el hígado y el bazo. Para establecer el diagnóstico, es necesaria la biopsia del órgano afectado, aunque a veces una biopsia de la almohadilla grasa puede obviar esa necesidad. En los pacientes con linfomas o neoplasias de células plasmáticas documentados, el tratamiento se dirige a la neoplasia subyacente, aunque la disminución de la cantidad de depósitos de amiloide suele ser mínima. En la amiloidosis primaria sin una neoplasia subyacente demostrable, en el pasado se ha utilizado el tratamiento basado en los alquilantes como la pauta MP, que proporciona beneficios moderados. También suele estar indicado el uso de dosis elevadas de dexametasona. El tratamiento con dosis elevadas e infusión de citoblastos se considera sólo en un pequeño grupo de pacientes, ya que la mayoría no son candidatos y la mortalidad relacionada con el procedimiento sigue siendo elevada. Los pacientes con amiloidosis cardíaca evolucionan de un modo desfavorable, a menudo tan sólo en meses, si presentan insuficiencia cardíaca concurrente. Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento basado en bortezomib produce grandes respuestas hematológicas, aunque todavía hay que definir el control a largo

plazo y la respuesta de los órganos a este tratamiento. Son necesarios nuevos tratamientos eficaces, y hay que considerar incluir precozmente a los pacientes en estudios clínicos.

Lecturas recomendadas

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335:91–97.

Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol.* 2006;24:929–936.

Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1568–1574.

Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:6333–6338.

Bladé J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999;13:1259–1272.

Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood.* 2004;104:3520–3526.

Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:1564–1577.

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36:842–854.

Durie BG, Harousseau JL, San Miguel JF, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467–1473.

Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res.* 2004;64:1546–1558.

Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:43–48.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412–3420.

Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122:441–450.

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30:110–115.

Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative

Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:431–436.

Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005;106: 4050–4053.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487–2498.

Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer.* 2006;106:848– 858.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906–917.

Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood.* 2000;101:2144–2151.

Srkalovic G, Elson P, Trebisky B, Karam MA, Hussein MA. Use of melphalan, thalidomide, and dexamethasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Oncol.* 2002:19:219–226.

Stewart AK, Fonseca R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol.* 2005;23:6339–6344.

Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood.* 2006;107:3443–3446.

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357:2133–2142.

24 Carcinoma metastásico de origen desconocido

James M. Leonardo

En los pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer, la localización del tumor primario sigue sin conocerse en alrededor del 5 % al 10 % de los casos (descartando el cáncer cutáneo distinto al melanoma), a pesar de realizarse una evaluación detallada antes del tratamiento. Incluso tras una extensa evaluación y una autopsia, hasta en el 30 % de estos pacientes no se halla el tumor primario. Sin embargo, la frecuencia de neoplasias con localizaciones primarias verdaderamente ocultas está descendiendo, debido en parte a los avances tecnológicos para detectarlas. El problema del cáncer metastásico de origen desconocido plantea difíciles interrogantes tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Aunque se ha documentado una mediana de supervivencia de 6 a 9 meses en los pacientes con cáncer de origen desconocido, se han definido subgrupos de pacientes con unas perspectivas más favorables con un tratamiento agresivo. Con los métodos terapéuticos actuales, la supervivencia global de estos pacientes parece estar mejorando. Una responsabilidad importante del médico es identificar qué pacientes presentan un cuadro clínico característico que podrían obtener mejores resultados con una estrategia específica, así como al grupo cada vez mayor de pacientes que podrían beneficiarse de un intento de tratamiento con quimioterapia.

Los tumores que se consideran más receptivos al tratamiento y que, por tanto, tienen un pronóstico más favorable, comprenden los carcinomas poco diferenciados con distribución en la línea media, el carcinoma escamoso que afecta a los ganglios linfáticos cervicales, el adenocarcinoma papilar de la cavidad peritoneal en las mujeres y el adenocarcinoma que afecta sólo a los ganglios linfáticos axilares en las mujeres. Por el contrario, los hallazgos que señalan un pronóstico adverso comprenden el adenocarcinoma que metastatiza en el hígado u otros órganos, la ascitis maligna no papilar y las múltiples metástasis cerebrales, los huesos o los pulmones.

I. CONSIDERACIONES GENERALES Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

A. Histología y manifestaciones clínicas iniciales

El adenocarcinoma moderadamente diferenciado y el carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciado incluyen, respectivamente, hasta el 60 % y el 30 % de los tumores malignos de origen desconocido. El carcinoma escamoso y el cáncer poco diferenciado distinto del adenocarcinoma constituyen, cada uno de ellos, alrededor del 5 % de los tumores primarios desconocidos. Otras histologías que pueden

presentarse como cáncer de origen desconocido son los linfomas, los tumores de células germinativas y los carcinomas neuroendocrinos. Es especialmente importante identificar estas histologías porque representan tumores que pueden tratarse con eficacia mediante quimioterapia sistémica. Casi la mitad de los pacientes con tumores primarios desconocidos y más de la mitad de los que tienen adenocarcinomas presentan hepatomegalia, una masa abdominal u otros síntomas abdominales. La linfadenopatía es la manifestación clínica inicial en el 15 % al 25 % de los pacientes. Los ganglios linfáticos supraclaviculares o cervicales inferiores suelen contener adenocarcinoma o carcinoma no diferenciado, y las adenopatías cervicales medias a superiores suelen representar un carcinoma escamoso. Entre el 10 % y el 20 % de los pacientes presentan manifestaciones de afectación ósea, pulmonar o pleural, mientras que menos del 10 % presenta signos de afectación del SNC. En la mayoría de los que componen este último grupo, finalmente se detecta la presencia de tumores primarios pulmonares o del tubo digestivo.

Se ha reconocido que algunas presentaciones de carcinoma avanzado de localización primaria desconocida son más tratables y, por tanto, con pronóstico más favorable que las otras. El carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciado, especialmente con localizaciones de afectación predominantes en el mediastino, el retroperitoneo, los ganglios linfáticos o los pulmones, y el adenocarcinoma en las mujeres que afecta principalmente a las superficies peritoneales pueden responder a pautas de quimioterapia basadas en el platino diseñadas para tumores malignos de ovario o de células germinativas, y en ocasiones dan lugar a una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad. En ocasiones, las mujeres con adenopatías axilares y adenocarcinoma o carcinoma no diferenciado pueden responder al tratamiento dirigido contra el cáncer de mama.

B. Localizaciones de origen

A veces, es posible predecir las localizaciones primarias más probables a partir de la histología y la localización de la lesión metastásica de origen desconocido. El páncreas y el pulmón son los puntos de origen determinados como más habituales. Juntos representan más del 40 % de los adenocarcinomas de origen desconocido en los que puede determinarse finalmente la localización. El carcinoma colorrectal, gástrico y hepatobiliar representan en conjunto alrededor de otro 10 %.

En general, finalmente se demuestra que los adenocarcinomas o los carcinomas no diferenciados que se manifiestan con metástasis hepáticas o adenopatía supraclavicular tienen origen gastrointestinal. Los carcinomas escamosos que se manifiestan en los ganglios linfáticos supraclaviculares o cervicales inferiores suelen tener un origen primario pulmonar, mientras que es más probable que lesiones similares de ganglios cervicales superiores tengan un origen en lesiones primarias ocultas en la región de cabeza y cuello.

El patrón de la afectación metastásica asociada a tumores primarios ocultos puede diferir del asociado a los tumores primarios evidentes. Por ejemplo, el cáncer pulmonar oculto casi nunca afecta a los huesos, un lugar habitual de metástasis del cáncer de pulmón evidente; sin embargo, aparecen metástasis óseas con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer gastrointestinal que tienen tumores primarios ocultos que en los que tienen tumores primarios evidentes. Sin

embargo, los tumores primarios ocultos pueden producir metástasis en cualquier localización y, en general, no hay que basarse en el patrón de diseminación metastásica para predecir el lugar de origen.

C. Objetivos de la evaluación diagnóstica

El primer objetivo para el tratamiento de un paciente recién diagnosticado de cáncer de origen desconocido es planificar la evaluación diagnóstica adecuada. En esta evaluación, los objetivos principales son tres:

1. Identificar un tumor en el que sea posible la curación o el control eficaz de la enfermedad.
2. Determinar si el tumor está limitado a una región o presenta diseminación metastásica.
3. Identificar cualquier complicación para la que esté indicada el tratamiento local inmediato.

D. Objetivos del tratamiento

En los pacientes con tumores con un tratamiento sistémico eficaz disponible y en los que presentan enfermedad regional limitada a los ganglios linfáticos periféricos, el primer objetivo terapéutico es la prolongación de la vida mediante el control de la enfermedad diseminada; en algunos casos, debe considerarse la curación. Estos pacientes representan aproximadamente el 25 % de los que presentan tumores primarios ocultos. Para el resto de los pacientes, la posibilidad de prolongar la vida ha sido menos probable, pero con la aparición de nuevos fármacos citotóxicos y fármacos dirigidos, las perspectivas de este grupo están mejorando. El tratamiento también debe dirigirse a la paliación de los síntomas y a mantener la mejor calidad de vida posible.

II. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

A. Evaluación inicial

La evaluación inicial de un paciente con un tumor metastásico debe comprender una anamnesis y una exploración física completas, en las que se incluya una exploración mamaria, pélvica y rectal en las mujeres, y una exploración prostática y rectal en los hombres. La analítica sistemática (hemograma completo, electrólitos, creatinina, nitrógeno ureico en sangre y calcio, así como pruebas de la función hepática) debe realizarse al principio de la evaluación. El escenario clínico es el que debe determinar si es adecuado realizar pruebas analíticas más especializadas. Es totalmente razonable determinar el antígeno CA-125 en una mujer con ascitis, por ejemplo. En las pruebas de diagnóstico por la imagen debe incluirse, como mínimo, una radiografía de tórax; otras pruebas, como la mamografía, pueden ser útiles dependiendo de la localización de las metástasis y los síntomas. La tomografía computarizada (TC) está utilizándose de forma sistemática para evaluar a los pacientes con tumores primarios ocultos, y puede ser la causa de la menor frecuencia de tumores que permanecen como de origen verdaderamente desconocido. El papel de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa (TEP)-TC no está claro, pero en algunas series se ha documentado la utilidad de este método para identificar la localización primaria, particularmente cuando se manifiesta en los ganglios linfáticos cervicales. Aunque no se recomienda como parte de la evaluación sistemática de todos los pacientes

con tumores primarios ocultos, la TEP-TC puede ser particularmente útil en este tipo de tumores con una sola localización metastásica cuando se plantea un tratamiento con intención de curar. La decisión de realizar pruebas más invasivas, como la broncoscopia, la endoscopia o la colonoscopia, se tomará a partir de los síntomas de los pacientes.

B. Análisis de la muestra de biopsia

Si es posible, el anatomopatólogo debe recibir material fresco, sin fijar, para poder realizar estudios de microscopia electrónica, histoquímica, inmunohistología y de receptores hormonales, si son necesarios, tras el examen sistemático. Debe efectuarse una revisión rigurosa del material de biopsia para tratar de clasificar el tumor de un modo concluyente como carcinoma escamoso, adenocarcinoma u otra histología identificable. Hasta el 40 % de los tumores malignos de origen desconocido son indiferenciados o poco diferenciados según la evaluación del material teñido con hematoxilinaeosina. Cuando se dispone de ella, la microscopia electrónica puede ser útil para una clasificación adicional de estos tumores a través de la identificación de desmosomas y puentes intercelulares (carcinoma escamoso), uniones intercelulares herméticas, microvellosidades y espacios acinares (adenocarcinoma), premelanosomas (melanoma amelanótico), gránulos neurosecretores (carcinoma microcítico o neuroendocrino) y ausencia de uniones (linfoma). La inmunohistoquímica es una parte indispensable de la evaluación del carcinoma de origen primario desconocido. La expresión de citoqueratinas, particularmente CK7 y CK20 puede ser útil para acercarse aún más al origen de un tumor. Los estudios inmunohistoquímicos del tumor pueden usarse para demostrar la presencia de fosfatasa ácida prostática o antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen;* carcinoma de próstata), gonadotropina coriónica humana (β-hCG; tumores de células germinativas), α-fetoproteína (tumores de células germinativas o carcinoma hepatocelular) o inmunoglobulina monoclonal (linfoma, plasmocitoma). Los reordenamientos génicos de inmunoglobulinas o receptores de linfocitos T pueden ayudar a identificar tumores de origen linfoide. En los carcinomas indiferenciados o los adenocarcinomas de las mujeres, debe evaluarse la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona. La positividad de la mucina es útil para eliminar la posibilidad de un carcinoma de células renales.

El perfil molecular de los tumores constituye un nuevo y potente instrumento para ayudar a determinar la localización del origen. Este método se basa en la observación de qué tipos de tumores diferentes muestran patrones de expresión génica característicos desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo, que pueden medirse mediante análisis de micromatrices de ADN. Estos análisis pueden realizarse en tejido embebido en parafina, fijado con formol o en muestras frescas congeladas. En un gran estudio retrospectivo con 547 muestras se identificó correctamente el tejido de origen en el 88 % de los casos. Aunque en la actualidad esta prometedora tecnología está disponible de forma generalizada, se necesitan estudios prospectivos para determinar si estos datos pueden indicar el tratamiento óptimo para los casos de cáncer con tumor primario oculto y prolongar la supervivencia.

Evidentemente, el uso de muchos de estos estudios especializados debe

sopesarse en relación con su coste. Si se aplican de un modo razonable y prudente, pueden ayudar a identificar algunos de los tumores de origen desconocido indiferenciados o poco diferenciados y contribuir a abordar la evaluación diagnóstica y el tratamiento subsiguientes.

C. Carcinoma escamoso

Una excepción a la búsqueda de un diagnóstico histológico definitivo como primer paso para evaluar un tumor de origen desconocido es el caso del paciente con una masa cervical extirpable (que no corresponde a adenopatías supraclaviculares) y ninguna otra lesión evidente. En estos pacientes hay que buscar un tumor primario en cabeza y cuello mediante la exploración rigurosa de esta zona, radiografías sinusales y, si es necesario, panendoscopia con anestesia general, incluyendo laringoscopia, broncoscopia, esofagoscopia y nasofaringoscopia con biopsia a ciegas de la base de la lengua, los senos piriformes, la nasofaringe y las fosas amigdalinas, si no se encuentra un tumor primario macroscópico. También puede ser útil una TC de cabeza y cuello, e incluso en casos similares se ha utilizado una TEP-TC. Si esta prueba no establece un diagnóstico, se realizará una biopsia de la masa cervical. Se escoge este orden de evaluación de forma que, si se observa un carcinoma escamoso resecable de cabeza y cuello, la masa cervical pueda extirparse como parte del procedimiento curativo.

En los carcinomas escamosos con una afectación evidente de un solo grupo linfático, existe la posibilidad de supervivencia prolongada si se inicia el tratamiento adecuado. La evaluación diagnóstica depende de la región ganglionar afectada. La afectación ganglionar más frecuente del carcinoma escamoso de origen desconocido es la región cervical o supraclavicular. Las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales por encima de la región supraclavicular suelen proceder de lesiones primarias en cabeza y cuello. El abordaje diagnóstico de estas lesiones se comenta en el párrafo anterior. Debido a que, si la enfermedad se localiza en esta región, se utilizan la cirugía, la radiación o ambos métodos, con intención de curar, hay que descartar la presencia de metástasis a distancia con una gammagrafía ósea, una radiografía de tórax y, en algunos casos, una TC torácica. El carcinoma escamoso detectado en los ganglios linfáticos supraclaviculares suele tener un origen pulmonar o esofágico, y casi nunca se encuentra limitado a la región. La evaluación es la misma que la de la enfermedad que se extiende más allá de los ganglios linfáticos regionales.

El carcinoma escamoso en los ganglios linfáticos axilares o inguinales no suele asociarse a un tumor primario oculto. En la afectación axilar, hay que explorar el pulmón y la piel de la región como localizaciones posibles del tumor primario, mientras que, cuando la afectación se localiza en los ganglios inguinales, deben explorarse cuidadosamente la piel, el ano y los genitales.

El carcinoma escamoso con linfadenopatías generalizadas o, más frecuentemente, con afectación que se extiende más allá de los ganglios linfáticos, representa una enfermedad que no puede controlarse de un modo satisfactorio mediante las técnicas actuales. La búsqueda de las lesiones primarias debe realizarse principalmente por medio de una radiografía de tórax y una exploración clínica rigurosa de los órganos apropiados. Deben realizarse bioquímicas séricas e

incluir las concentraciones de calcio. Sólo se necesitan pruebas diagnósticas adicionales si están indicados por los signos, los síntomas o las anomalías de las pruebas iniciales.

D. Adenocarcinoma y carcinoma poco diferenciado

En las mujeres con un adenocarcinoma o un carcinoma poco diferenciado de origen desconocido hay que realizar una mamografía, una exploración pélvica minuciosa y una evaluación de receptores hormonales del tumor. En los hombres, hay que determinar la fosfatasa ácida sérica, el PSA, la β-hCG y la α-fetoproteína para ayudar a descartar los tumores de próstata y de células germinativas, respectivamente. El aumento del CA-27-29 o el CA-15-3 señalaría hacia un tumor primario de mama. En todos los pacientes hay que buscar la presencia de sangre oculta en heces y orina, además de posibles alteraciones en la bioquímica sérica, fundamentalmente las pruebas de función hepática, la creatinina y los electrólitos. En una enfermedad aparentemente limitada a los ganglios axilares, es particularmente importante la mamografía en las mujeres, aunque también ha de tenerse en cuenta en los hombres. Si existe una sospecha fundamentada de cáncer de mama y el resultado de la mamografía es negativo, se realizará una resonancia magnética. El carcinoma indiferenciado detectado sólo en los ganglios linfáticos cervicales medios a superiores debe evaluarse del mismo modo que se describe en el apartado II.C para el carcinoma escamoso en ganglios cervicales.

Las pruebas con contraste tradicionales, como la pielografía intravenosa, el enema de bario y el tránsito esofagogastroduodenal, no están indicados salvo que los signos o síntomas lo sugieran específicamente (p. ej., sangre oculta en heces). La TC abdominal con contraste intravenoso es una opción razonable ante la frecuencia con la que detecta el carcinoma de páncreas o el cáncer hepatobiliar en este contexto.

E. Melanoma maligno

El hallazgo de un melanoma maligno limitado a un solo grupo ganglionar y sin una lesión primaria detectable representa una enfermedad en estadio II, y se asocia a un índice de supervivencia del 50 % a los 5 años tras la linfadenectomía. En la evaluación para descartar una enfermedad más extendida, debe incluirse la anamnesis, la exploración física (insistiendo en la exploración cutánea y oftalmológica), radiografía de tórax, bioquímica hepática, gammagrafía hepática y TC craneal.

III. TRATAMIENTO

A. Estrategia general

Es evidente la importancia de la identificación de tumores que pueden tratarse de un modo eficaz, como linfomas, tumores de células germinativas, tumores trofoblásticos y carcinomas de mama, próstata, ovario y neuroendocrinos. Una vez identificadas, estas lesiones deben tratarse como se describe en los respectivos capítulos. En los pacientes cuya lesión primaria sigue sin haberse determinado, debe realizarse una diferenciación terapéutica entre aquellos con enfermedad limitada a una región ganglionar y aquellos con una enfermedad más diseminada o afectación de órganos. En los primeros, algunos pueden tratarse con intención de curar, mientras que en los últimos, el objetivo del tratamiento es paliar los

síntomas.

B. Carcinoma escamoso

Los pacientes con un carcinoma escamoso limitado a los ganglios cervicales por encima de la región supraclavicular deben recibir una tanda completa de radioterapia sobre un campo comprendido desde la base del cráneo a las clavículas. Por otro lado, pueden tratarse con disección ganglionar radical seguida de radioterapia. En cualquier caso, la radiación se diseña para incluir cualquier posible carcinoma primario en la región de cabeza y cuello. La supervivencia de los pacientes tratados así al menos es tan buena como la de los pacientes con tumores primarios de cabeza y cuello diagnosticados. También puede estar indicada la disección ganglionar más limitada o la radiación regional en el carcinoma escamoso limitado a la afectación unilateral de ganglios axilares o inguinales.

Los carcinomas escamosos de origen desconocido más extendidos se tratan de un modo paliativo. Para las lesiones sintomáticas, el método habitual es la radioterapia local. En los pacientes con enfermedad sintomática o progresiva que desean tratamiento con quimioterapia, deben considerarse las pautas destinadas principalmente para el cáncer de cabeza y cuello (v. cap. 5) o el cáncer no microcítico de pulmón (v. cap. 6).

C. Adenocarcinoma y carcinoma poco diferenciado

En las mujeres, si estos carcinomas se limitan a los ganglios axilares unilaterales, deben considerarse como un posible cáncer de mama y tratarse en consecuencia como enfermedad en estadio II (v. cap. 9). En una mujer con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado limitado principalmente a la superficie peritoneal, debe considerarse una pauta para el cáncer de ovario basada en el platino. El carcinoma indiferenciado limitado a los ganglios cervicales medios o superiores debe tratarse de forma activa como carcinoma escamoso (v. II.C). En los hombres con un adenocarcinoma de origen desconocido y un PSA sérico o tumoral positivo, debe intentarse la terapia hormonal.

En los pacientes con adenocarcinoma más avanzado o carcinoma poco diferenciado en los que la evaluación descrita en la sección II no sugiere un tumor primario de mama, próstata u otro tumor que puede tratarse de forma intensiva, o una localización primaria, el tratamiento deberá realizarse según la histología. La poliquimioterapia basada en el platino puede ser muy útil en el tratamiento del carcinoma y el adenocarcinoma poco diferenciados. Pautas más novedosas que contienen paclitaxel, docetaxel o gemcitabina han demostrado su eficacia en estudios en fase II de pacientes con tumores primarios ocultos. En los pacientes con tumores mediastínicos o retroperitoneales, se ha estudiado la pauta para células germinativas de bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP), o etopósido y cisplatino (EP) en una serie de 220 pacientes. Esta combinación puede producir un índice de respuesta objetiva de más del 60 % y un índice de respuesta comple ta de más del 20 % con un índice de supervivencia prolongada de hasta el 13 %.

- BEP:
  - Cisplatino, 20 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 a 5, *y*
  - Etopósido, 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5, *y*
  - Bleomicina, 30 UI en inyección i.v. rápida semanal, los días 1, 8 y 15.

- Se repetirá la tanda cada 21 días, independientemente del hemograma, durante dos (tratamiento complementario), tres (pacientes de poco riesgo) o cuatro (riesgo intermedio o elevado) tandas.

Los pacientes con adenocarcinoma diseminado bien o moderadamente diferenciado pueden responder al tratamiento sistémico. Las combinaciones del tipo de paclitaxel, carboplatino y etopósido oral (PCE), o gemcitabina y carboplatino seguido de paclitaxel proporcionan respuestas objetivas en el 25 % al 45 % de los pacientes.

- PCE:
  - Paclitaxel, 200 mg/m^2 como infusión intravenosa el día 1, *y*
  - Carboplatino, área bajo la curva (AUC, *area under curve*) 6 i.v. durante 30 min a 60 min el día 1, *y*
  - Etopósido, 50 mg a 100 mg v.o. a días alternos entre los días 1 y 10.
- Gemcitabina y carboplatino:
  - Carboplatino, AUC de 5 el día 1.
  - Gemcitabina: 1 000 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8.
- Repetir cada tanda cada 3 semanas.

Deben tenerse en cuenta ambas pautas en los pacientes con un buen estado general porque se han producido algunas respuestas duraderas. Los datos sobre estas pautas se basan en estudios en fase II limitados. En los pacientes que responden se observa mejoría en dos tandas, y la quimioterapia deberá interrumpirse después de administrar dichas tandas si no se ha detectado mejoría. La pauta PC también es eficaz en los pacientes con adenocarcinoma poco diferenciado y carcinoma poco diferenciado, y puede considerarse como una alternativa a la pauta BEP.

D. Melanoma maligno

En los casos limitados a un solo grupo ganglionar, la disección ganglionar radical proporciona una supervivencia prolongada en el 30 % de los pacientes tratados. En el capítulo 14 se expone el tratamiento del melanoma diseminado.

E. Carcinoma neuroendocrino

El carcinoma neuroendocrino poco diferenciado puede representar hasta el 13 % de los casos de adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado. El diagnóstico se asegura con el reconocimiento de la presencia de gránulos neurosecretores en la microscopia electrónica. Las lesiones localizadas son poco frecuentes y deben tratarse con cirugía o radioterapia. La enfermedad metastásica responde con frecuencia a la quimioterapia basada en el platino como la pauta EP u otras más recientes, como la de irinotecán y cisplatino.

- EP:
  - Etopósido, 120 mg/m^2 i.v. los días 1 a 3 *o* 120 mg/m^2 v.o. dos veces al día los días 1 a 3, *y*
  - Cisplatino: 60 mg/m^2 i.v. el día 1.

IV. PERSPECTIVAS FUTURAS

Los avances en la comprensión de los fenómenos moleculares que conducen a la carcinogénesis y a la producción de metástasis han llevado al desarrollo de un perfil génico para determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, los estudios retrospectivos de muestras de tumores mamarios guardadas en los que se han

identificado perfiles genéticos, y que se han comparado con los resultados terapéuticos conocidos, han dado lugar a estudios prospectivos en los que están utilizándose perfiles génicos para orientar tratamientos específicos. También se han realizado análisis retrospectivos similares con otros muchos tipos tumorales, que han conducido al desarrollo de análisis de micromatrices de ADN, actualmente muy difundidos. Es probable que el perfil genético llegue a utilizarse de forma sistemática como un paso esencial en la caracterización de la mayoría de los tumores. Este método debería identificar el tejido de origen en la mayoría de las ocasiones y lograr una mayor reducción de la aparen te incidencia de tumores primarios ocultos verdaderos. Y algo más importante todavía: podrían elegirse tratamientos dirigidos, rentables, que actuaran en puntos definidos de la célula neoplásica, según las características moleculares del tumor más que en el lugar del tejido u órgano de origen implicado.

Agradecimientos

El autor se siente en deuda con el Dr. Martin Oken, que contribuyó a este capítulo en ediciones anteriores y cuyo trabajo se ha incluido en esta revisión del manual.

Lecturas recomendadas

Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272–1284.

Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer.* 1986;57:120–124.

Ettinger DS, Aguinik M, Cates JMM, et al. Occult primary (cancer of unknown primary [CUP]). *NCCN Practice Guidelines in Oncology* Version 2.2011; NCCN.org.

Greco FA, Burris HA III, Litchy S, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Center Research Network Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:1651–1656.

Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104:547–556.

Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, et al. Carcinoma of unknown primary site: treatment with one-hour paclitaxel, carboplatin, and extended schedule etoposide. *J Clin Oncol.* 1997;15:2385–2393.

Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med.* 1993;329:257–263.

Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. *J Clin Oncol.* 1992;10:912–922.

Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med.* 1988;109:364–371.

Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Cancer.* 2005;104(9):1992–1997.

Kolesnikov-Gauthier H, Levy E, Merlet P, et al. FDG PET in patients with cancer of an unknown primary. *Nucl Med Commun.* 2005;26(12):1059–1066.

Lenzi R, Hess KR, Abbruzzese MC. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: favorable subsets of patients with unknown-primary carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:2056–2066.

Moertel CG. Adenocarcinoma of unknown origin. *Ann Intern Med.* 1979;91:646–647.

Monzon, FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, et al. Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol.* 2009;27:2503– 2508.

Stokkel MP, Terhoard CH, Hordij KFJ, et al. The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography. *Oral Oncol.* 1999;35:390–394.

Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women: a distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med.* 1989;11:213–217.

Neoplasias malignas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana

Thomas S. Uldrich, Mark N. Polizzotto y Robert Yarchoan

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen una mayor predisposición a sufrir varias neoplasias malignas. Cuando aparecen en un paciente infectado por el VIH, las neoplasias malignas que confieren un diagnóstico de sida son tres: el sarcoma de Kaposi (SK), el linfoma no hodgkiniano de linfocitos B agresivo y el cáncer cervicouterino. En los pacientes con infección por VIH/sida, también es mayor la incidencia de neoplasias malignas que no definen el sida.

Gracias a la disponibilidad de la potente politerapia antirretroviral (PAR), la epidemiología del cáncer en los pacientes infectados por el VIH ha cambiado. Aunque los tumores que definen el sida siguen siendo las neoplasias malignas más habituales en las personas con infección por el VIH, la incidencia del SK y de algunos subtipos de linfomas no hodgkinianos (LNH) ha disminuido. Sin embargo, ya que la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH se ha incrementando, el número de personas que viven con infección por el VIH/sida está aumentando y la población infectada por el VIH está envejeciendo en el mundo industrializado, las neoplasias malignas que no son definitorias de sida están convirtiéndose en un problema de salud pública cada vez mayor. Las neoplasias malignas con una mayor incidencia en los pacientes infectados por el VIH son el cáncer de pulmón, el cáncer anal, el linfoma de Hodgkin (LH), algunos tumores malignos de cabeza y cuello y el carcinoma de células de Merkel. La incidencia del cáncer hepático también está aumentando en las personas con infección por el VIH debido a la frecuente infección coincidente por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), o ambos, así como al consumo de alcohol. Muchos de estos tumores tienen asociaciones víricas establecidas. Aunque determinados tumores malignos habituales, como el cáncer de mama o de colon, no son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, la cantidad de estas neoplasias no definitorias del sida también está aumentando puesto que dicha población envejece. Es necesaria más información sobre los abordajes terapéuticos óptimos para estos tipos de cáncer cuando aparecen en un paciente con infección por el VIH.

El pronóstico de los pacientes con tumores definitorios de sida ha mejorado mucho en los últimos 15 años, gracias a la introducción de la PAR y a los avances en el tratamiento específico de algunas de estas neoplasias. Sin embargo, a causa de las

recientes tendencias epidemiológicas de las neoplasias malignas asociadas al VIH y al importante descenso de las complicaciones infecciosas del sida, las neoplasias malignas son hoy una causa importante, si no la primera, de mortalidad en la población infectada por el VIH allí donde se dispone de PAR. Aproximadamente la mitad de las muertes están causadas por neoplasias que definen el sida y la mitad por neoplasias no definitorias de la enfermedad. Es este un campo que evoluciona con rapidez y en el que distintas líneas de investigación están contribuyendo a mejorar los tratamientos. Así, siempre que sea posible, debe considerarse la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

I. VIRUS DEL HERPES ASOCIADO AL SARCOMA DE KAPOSI Y TUMORES RELACIONADOS

A. El **virus del herpes asociado al SK (VHSK),** también denominado virus del herpes humano 8, es un virus del herpes γ relacionado con el virus de Epstein-Barr (VEB). El VHSK es la entidad etiológica de tres tumores: SK, enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) y linfoma primario de cavidades (LPC). El SK deriva de células endoteliales, y la ECM y el LPC, de linfocitos B. La infección por el VHSK es endémica en determinadas regiones, como en África subsahariana y zonas de la cuenca mediterránea, y tiene una menor incidencia en el resto del mundo. En Estados Unidos, la seroprevalencia del VHSK suele ser escasa, pero el índice es superior al 15 % en hombres homosexuales. En el hospedador inmunocompetente, son inusuales las manifestaciones clínicas de la infección por este virus. Sin embargo, la infección por el VIH y otras formas de inmunodeficiencia aumentan considerablemente el riesgo de aparición de neoplasias malignas asociadas al VHSK.

B. Sarcoma de Kaposi

1. Epidemiología. El SK es un tumor angioproliferativo multifocal. Se compone de células fusiformes y un infiltrado de células mononucleares alrededor de hendiduras vasculares permeables; la coloración característica del SK se debe a la sangre existente en estas hendiduras. Los estudios sobre la posibilidad de clonación en el SK no son concluyentes. En general, se cree que es oligoclonal o policlonal, aunque puede tener un componente monoclonal, especialmente en los casos avanzados de la enfermedad. Se han descrito cuatro categorías epidemiológicas de SK, cada una de ellas causada por VHSK. El SK clásico es un tumor inusual, generalmente poco activo o de escasa malignidad, que se observa sobre todo en hombres de edad avanzada en la cuenca mediterránea. El SK endémico se observa en África, y suele aparecer en mujeres y en pacientes más jóvenes. El SK yatrógeno se da en pacientes receptores de un trasplante de un órgano sólido y en otros pacientes tratados de forma crónica con inmunosupresores. El SK asociado al sida también se denomina *SK epidémico.* Tras observarse un máximo a principios de la década de 1990, la incidencia disminuyó con rapidez en los países desarrollados, probablemente debido al uso de derivados nucleosídicos en el tratamiento contra al VIH y, a continuación, de la politerapia antirretrovírica. Se trata del segundo tumor en orden de frecuencia entre las personas con infección por el VIH/sida en Estados Unidos. En África subsahariana, donde

la prevalencia del VIH y del VHSK es elevada y el acceso a la PAR sigue siendo limitado, el SK es todavía uno de los tumores más frecuentes.

2. Presentación clínica y evaluación del paciente. El SK suele manifestarse en forma de pápulas o placas de color rojo, morado o marrón, que aparecen sobre la piel o las mucosas. Pueden observarse en cualquier localización, aunque hay una predilección por las extremidades, las orejas, la nariz y el paladar. En los casos avanzados, las lesiones suelen ser nodulares y pueden confluir o ulcerarse. La afectación de los ganglios linfáticos y de los linfáticos dérmicos que produce edema se observa en los casos avanzados de la enfermedad y puede causar una alteración permanente. La afectación por el SK de órganos como los pulmones o el tubo digestivo y la aparición de derrames en cavidades corporales serosas son otras de las manifestaciones de la enfermedad avanzada. La afectación digestiva por el SK puede observarse en forma de pérdida de sangre oculta o por otros síntomas digestivos. La afectación pulmonar puede manifestarse con tos, disnea o hemoptisis, y puede ser mortal. En la radiografía de tórax se observan infiltrados nodulares o reticulonodulares con o sin derrames que pueden ser difíciles de diferenciar de una infección. La endoscopia y la broncoscopia permiten visualizar la presencia de lesiones luminales. Debido al riesgo de hemorragia, casi nunca se realiza una biopsia endobronquial. La evolución natural del SK es variable, e incluso sin tratamiento, este tumor suele mejorar y empeorar.

La evaluación de un paciente con SK debe centrarse en la extensión de la enfermedad, los síntomas asociados al SK (dolor, edema, desfiguración, infecciones secundarias), la velocidad de la progresión, la asociación a PAR y el uso de inmunosupresores, entre ellos los glucocorticoides. Otros factores importantes son los antecedentes de tratamiento contra el VIH, las infecciones oportunistas, la disminución en el recuento de linfocitos CD4 y el recuento actual, y la carga vírica del VIH. En la exploración física debe incluirse la documentación de la magnitud de la afectación cutánea y mucosa, la evaluación de los ganglios linfáticos y el bazo, la prueba de detección de sangre oculta en heces para comprobar la pérdida digestiva de sangre oculta y una radiografía de tórax inicial para observar si existe afectación pulmonar asintomática. Si es posible, se realizará una biopsia para descartar otros procesos cutáneos. No está indicado realizar una TC ni una endoscopia, salvo que la evolución inicial sugiera una afectación visceral. Si existen derrames pleurales o linfadenopatías, siempre que sea posible se realizará un estudio anatomopatológico. Los pacientes con SK tienen un riesgo elevado de sufrir linfoma primario de cavidades y enfermedad de Castleman multicéntrica, y los médicos deben tener en cuenta estos tumores (v. a continuación).

TABLA 25-1 Estadificación del AIDS Clinical Trials Group para el sarcoma de Kaposi epidémico*

	Riesgo relativo	
	Riesgo escaso (0)†	**Riesgo elevado (1)‡**
Estado de la enfermedad		
Tumor (T)	Limitado a la piel, mínima afección bucal o ambas cosas	Edema; amplias úlceras bucales; afectación visceral y gastrointestinal
Estado inmunitario (I)*	Recuento CD4 ≥ 150/μl	Recuento CD4 < 150/μl
Enfermedad sistémica (S)	Sin infección oportunista anterior ni candidiasis bucal; sin síntomas B	Infección oportunista o candidiasis bucal anteriores; síntomas B; estado general < 70 %; otras enfermedades relacionadas con el VIH

*Modificado mediante estudio de validación.
†Necesita todo en esta columna.
‡Si existe algo de esta columna.

3. **Estadificación.** El SK es un tumor multicéntrico que no encaja en el sistema de categorización TNM. Antes de disponer de la PAR, el AIDS Clinical Trials Group desarrolló y validó un sistema de estadificación que refleja varios factores para el pronóstico (tabla 25-1). Los pacientes se definen como de escaso riesgo (el subíndice 0) o de riesgo elevado (indicado por el subíndice 1), según la carga tumoral (T), la función inmunitaria evaluada por el recuento de CD4 (I) y la enfermedad sistémica (S) evaluada por los antecedentes de infecciones oportunistas, los síntomas sistémicos y el estado general. Antes de la disponibilidad de la PAR, se consideraba que los pacientes con riesgo elevado de cualquier categoría tenían un elevado riesgo general. Después de la aparición de la PAR, el recuento de CD4 es un factor pronóstico menos importante y se utilizan dos categorías de riesgo global: los pacientes con una enfermedad importante y afectación sistémica (T_1S_1) tienen un gran riesgo en comparación con el resto de los pacientes (T_1S_0, T_0S_1 o T_0S_0). Los pacientes con afectación pulmonar tienen un mayor riesgo de muerte y pueden necesitar evaluación y tratamiento urgentes.
4. **Tratamiento.** Todos los pacientes con SK asociado a infección por el VIH deben tratarse con PAR. Las directrices del Department of Health and Human Services (DHHS) para el tratamiento de la infección por el VIH proporcionan información actualizada sobre temas como el tratamiento farmacológico óptimo y las interacciones, en http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines. La supresión eficaz del VIH y la reconstitución inmunitaria pueden causar una regresión tumoral suficiente, especialmente en los pacientes con una enfermedad limitada (T_0), y esto puede mejorar la posibilidad de duración de la respuesta y la supervivencia

global en pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. Sin embargo, en algunos se observa un empeoramiento inicial del SK al empezar la PAR, algo que se cree que se debe a un síndrome de reactivación inmunitaria.

Se dispone de otros tratamientos que también son eficaces en el SK y que deben tenerse en cuenta según los riesgos, los posibles beneficios y las necesidades de cada paciente concreto. El SK no puede curarse y el objetivo del tratamiento es despertar respuestas duraderas o reducir al mínimo la magnitud de la enfermedad, al mismo tiempo que se minimizan los efectos tóxicos. Algunos pacientes, en especial los que presentan un SK grave y recuentos bajos de CD4, pueden requerir un tratamiento intermitente durante años. La mayoría de los pacientes con SK asociado a infección por VIH responderán a la PAR o necesitarán tratamiento sistémico, y además el tratamiento local casi nunca se emplea en la actualidad. El tratamiento sistémico suele estar indicado para la afección con una gran masa tumoral, que progresa rápidamente, sintomática o mortal. Además, merece la pena considerarlo también en los pacientes con manifestaciones deformantes de la enfermedad o que causan alteraciones psicológicas. Salvo para la realización de una biopsia diagnóstica, la cirugía casi nunca está indicada en los ámbitos en los que se dispone de tratamiento antineoplásico.

a. Tratamiento local. En el SK localizado puede utilizarse la radioterapia, incluida la radioterapia con haz de electrones, el tratamiento tópico, la crioterapia, o la inyección de vinblastina u otros citotóxicos en el interior de la lesión. El gel tópico de alitretinoína al 0,1 % está autorizado específicamente para esta indicación. El índice de respuesta global con 12 semanas de tratamiento es del 35 % al 37 %. La radioterapia también es muy eficaz para el control local; suele reservarse para la enfermedad limitada, pero que causa molestias o dolor intensos. Los efectos tóxicos locales a corto plazo suelen poderse tratar, pero la radiación puede provocar un aspecto cutáneo «leñoso» y otros efectos patológicos a largo plazo. Las dosis oscilan entre una sola dosis de 8 Gy hasta el tratamiento fraccionado hasta un total de 16 Gy a 30 Gy, y se personalizan para cada paciente.

TABLA 25-2 Pautas terapéuticas sistémicas seleccionadas para el sarcoma de Kaposi

Pautas

Quimioterapia	**Pauta de dosificación habitual**
Doxorubicina liposómica	20 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas
Paclitaxel	100 mg/m^2 i.v. cada 2 semanas *o* 135 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas
Modificador de la respuesta biológica	
Interferón-α2b	1-10 × 10^6 UI/día s.c.

i.v., intravenosa; s.c., subcutánea.

b. Tratamiento sistémico

(1) Quimioterapia. Hay diversos citostáticos eficaces que mejoran rápidamente los síntomas relacionados con el SK en la mayoría de los pacientes (tabla 25-2). La doxorubicina liposómica (20 mg/m^2 cada 3 semanas) suele ser el fármaco de elección. Su actividad es equivalente o superior a pautas más antiguas con bleomicina y vincristina, con o sin doxorubicina, y es menos tóxico. El recuento absoluto de 750 neutrófilos/µl es adecuado para administrar el tratamiento, aunque puede ser necesario el apoyo del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). El tratamiento debe mantenerse hasta obtener una respuesta máxima y su duración es variable. Si es posible, no se administrará una dosis acumulativa de antraciclina a lo largo de la vida de más de 550 mg/m^2 por el riesgo de cardiotoxicidad grave, que es irreversible. Algunos médicos opinan que el riesgo es menor con una formulación liposómica; sin embargo, esta dosis no debe superarse sin un control cardíaco estricto y sabiendo sus riesgos.

Como tratamiento de segunda línea, el paclitaxel (100 mg/m^2 cada 2 semanas; 135 mg/m^2 cada 3 semanas) ha logrado índices de respuesta del 50-70 % cuando se utiliza sin PAR. Es un fármaco bastante más tóxico que la doxorubicina liposómica, sobre todo en pacientes con inmunosupresión asociada a la infección por el VIH, y requiere un control estricto del hemograma. Hay que tener precaución con los fármacos que inhiben CYP3A4, como los inhibidores de las proteasas, o CYP2C8 (como la trimetoprima), ya que pueden aumentar la toxicidad, y puede que sea necesario reducir la dosis de paclitaxel.

Finalmente, la administración de etopósido (50 mg/día v.o. durante los días 1 a 7 de una tanda de 14 días) es activa y con un índice de respuesta global del 36 % en pacientes tratados antes, la mayoría de los cuales no recibían PAR. Esto puede ser particularmente útil en los entornos o centros con recursos limitados; es necesario un control del hemograma completo.

(2) Inmunomoduladores. El interferón α (IFN-α) es el tipo de inmunoterapia más estudiado en el SK. Se han documentado respuestas con dosis que oscilan entre 1 × 10^6 UI/día y 36 × 10^6 UI tres veces a la semana (v. tabla 25-2). Los efectos secundarios habituales observados son las citopenias y el aumento de las transaminasas. La astenia, la fiebre y los síntomas gripales son frecuentes, pero disminuyen con el tratamiento continuado y pueden tratarse con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. Hay que mantener controlado al paciente por el riesgo de depresión e hipotiroidismo. La mayoría de los médicos empiezan con una dosis baja de IFN-α, una inyección diaria subcutánea de 1-5 × 10^6 UI, que aumentan gradualmente según la tolerancia del paciente.

C. Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHSK

1. **Epidemiología.** Existen diversas formas de la enfermedad de Castleman, entre ellas una forma hialina-vascular localizada, una forma multicéntrica de células plasmáticas y una forma multicéntrica asociada al VHSK. Casi todos los casos de enfermedad de Castleman que aparecen asociados a una infección por el VIH son de este último tipo (ECM-VHSK). Este trastorno hiperproliferativo policlonal de linfocitos B se considera poco frecuente, aunque no se ha llegado a definir bien su incidencia. A diferencia del SK, existen indicios de que la ECM ha llegado a ser más frecuente desde la aparición de la PAR. Aunque se observa fundamentalmente en el marco de una infección por el VIH, la ECM asociada a VHSK puede aparecer en pacientes ancianos o inmunodeprimidos.
2. **Presentación clínica.** La ECM asociada al VHSK se caracteriza por bro tes intermitentes de síntomas inflamatorios, entre ellos fiebre, astenia, caquexia y edema, junto con la aparición de linfadenopatías o esplenomegalia, o ambas cosas. También son frecuentes los síntomas digestivos y la tos. Los brotes suelen ser graves y pueden llegar a ser mortales. Muchos de los síntomas pueden atribuirse a una interleucina 6 vírica codificada por el VHSK. No existe un sistema de estadificación ni un sistema de pronóstico validados. La ECM asociada al VHSK debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes con infección por el VIH y síntomas inflamatorios o fenómenos autoinmunitarios, especialmente anemia o trombocitopenia, sin causa aparente. El cuadro clínico mejora y empeora, pero si no se trata, suele ser mortal en los 2 años siguientes al diagnóstico, y los pacientes mueren debido al grave síndrome inflamatorio o evolucionan hacia un linfoma.
3. **Evaluación.** Para establecer el diagnóstico de la ECM asociada al VHSK suele realizarse una biopsia por escisión de un ganglio linfático, incluyendo la demostración de cambios anatomopatológicos característicos y células infectadas por el VHSK mediante inmunohistoquímica. La exploración física debe centrarse en la observación de linfadenopatías, esplenomegalia y edema, y en la evaluación del SK coincidente. Entre las alteraciones analíticas habituales se encuentran la anemia, la trombocitopenia, la hipoalbuminemia, la hiponatremia y el aumento de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva; los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) no suelen estar elevados. En los pacientes con ECM, debe realizarse una TC del cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis.
4. **Tratamiento.** No existe un tratamiento de referencia para la ECM asociada al VHSK. Los pacientes con infección por el VIH deben tratarse con PAR. En estudios de alcance limitado o en series de casos, se ha observado la actividad de algunos fármacos. Quizá el mejor estudiado sea el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20. La mayoría de los pacientes responden inicialmente a las pautas con rituximab, aunque las recidivas son frecuentes. En la enfermedad avanzada, la monoterapia con rituximab puede ser insuficiente y se ha asociado a un empeoramiento del SK. Otros fármacos potencialmente activos son el ganciclovir, el IFN-α y las pautas de

quimioterapia de los LNH. En la actualidad, es relativamente frecuente que la supervivencia supere los 2 años. Sin embargo, debido a las numerosas dudas respecto al tratamiento de los pacientes con ECM asociada al VHSK, hay que considerar la derivación del paciente a un ensayo clínico.

D. Linfoma primario de cavidades

1. **Epidemiología.** El LPC es una variante poco frecuente del LNH de linfocitos B que destaca por el cuadro clínico inusual y la evolución clínica agresiva. La inmensa mayoría de los casos documentados se observan en personas con infección por el VIH, en los que representa menos del 4 % de los linfomas.
2. **Presentación clínica.** El LPC suele manifestarse en forma de derrames linfomatosos en cavidades corporales serosas, con frecuencia en pacientes con otras neoplasias malignas asociadas al VHSK. En muchos casos son derrames pleurales, pero se observan manifestaciones peritoneales, pericárdicas y leptomeníngeas. En algunas ocasiones, el LPC extracavitario puede manifestarse en otras localizaciones, entre ellas los ganglios linfáticos y el tubo digestivo.
3. **Evaluación.** El diagnóstico del LPC depende de la demostración de la infección de células tumorales por el VHSK. En más del 70 % de los casos, las células tumorales también están infectadas por el VEB. Los marcadores de superficie habituales de los linfocitos B (CD19, CD20, CD79a) faltan, mientras que suelen estar presentes los marcadores de activación (CD30, CD38, CD71, CD138); la presencia de reordenamientos génicos de las inmunoglobulinas confirma la monoclonalidad de los linfocitos B. La evaluación de la extensión de la enfermedad debe realizarse igual que la de los LNH (v. II).
4. **Tratamiento.** Son pocos los datos disponibles para poder orientar la elección del tratamiento para el LPC. En series de casos que han utilizado pautas basadas en la doxorubicina se han documentado unos índices de respuesta completa inicial de hasta el 40 %, aunque suele observarse una recidiva rápida. La mediana de supervivencia es inferior a 6 meses, si bien se han descrito algunas remisiones prolongadas. Se está investigando el papel de nuevos fármacos; si es posible, los pacientes deben tratarse en el marco de estudios clínicos.

II. LINFOMA NO HODGKINIANO

A. Antecedentes

En Estados Unidos, el LNH es en la actualidad el cáncer más frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Las histologías asociadas al VIH comprenden los subtipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) del centro germinal (CG) y los subtipos que no son del centro germinal, el linfoma de Burkitt (LB), el linfoma plasmoblástico, el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) y el LPC.

B. Presentación clínica y evaluación del paciente

El LNH asociado al VIH suele manifestarse con síntomas sistémicos (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) y linfadenopatías. Aparecen manifestaciones extraganglionares con mayor frecuencia que en los pacientes no infectados por el

VIH, en localizaciones como el tubo digestivo, la médula ósea, el hígado y el sistema nervioso central (SNC). El diagnóstico se basa en la biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de una localización extraganglionar afectada, y se aconseja la revisión por un anatomopatólogo con experiencia en linfomas.

C. Estadificación

Para determinar el estadio de la enfermedad debe realizarse: TC de la cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis, tomografía por emisión de positrones (TEP) con ^{18}fluorodesoxiglucosa (FDG), LDH, hemograma completo con fórmula, biopsia de médula ósea y punción lumbar con evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante citología y citometría de flujo. Se recomienda evaluar la función cardíaca mediante ecocardiografía o gammagrafía MUGA (ventriculografía isotópica). También debe considerarse la resonancia magnética cerebral con gadolinio para evaluar la afectación del SNC u otras complicaciones del SNC causadas por el sida en pacientes con recuentos de CD4 bajos. Hay que evaluar la carga vírica del VIH, el recuento de CD4 y el antígeno de superficie y el anticuerpo central del VHB, así como la serología para el VHC. En los pacientes con antígeno de superficie o anticuerpo central del VHB detectables, se realizará una prueba para determinar la carga vírica cuantitativa del VHB.

En el LNH relacionado con el VIH se utiliza el sistema de estadificación de Ann Arbor, pero la valoración del pronóstico en el linfoma asociado al VIH también depende de la biología tumoral. El *International Prognostic Index,* aplicado a pacientes con LDLBG tratados con rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (R-CHOP), es válido en los pacientes con infección por el VIH. En los pacientes con LDLBG, el análisis inmunohistoquímico para determinar los subtipos CG y no CG basado en los criterios de Hans proporciona información para el pronóstico. Cuando se tratan con una tanda corta y ajustada a la dosis de etopósido, prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y rituximab (SC-EPOCH-RR), los pacientes con el subtipo no CG tienen una evolución peor que aquellos con el subtipo CG (supervivencia sin progresión a los 5 años del 44 % frente al 95 % del subtipo CG). Los pacientes con recuentos bajos de CD4 tienen un peor pronóstico, lo que refleja una tendencia a desarrollar subtipos más agresivos de LNH y un mayor riesgo de infecciones relacionadas con el sida durante y después de la quimioterapia.

D. Tratamiento

1. **Abordaje general.** El objeto del tratamiento administrado a pacientes con LNH asociado al VIH debe ser la curación, siempre que sea posible. Antes de la PAR, solían utilizarse pautas modificadas con dosis menores de fármacos para reducir los efectos tóxicos, y la mediana de la super-vivencia se situaba en torno a los 2 años. Sin embargo, los estudios tras la aparición de la PAR han demostrado que el pronóstico mejora con tratamientos que reflejan los utilizados en pacientes sin infec ción con el VIH, si bien prestando especial atención a la prevención de la in fección. En un elevado porcentaje de pacientes no puede lograrse la respuesta completa (RC) y la supervivencia prolongada sin progresión.

   Las decisiones sobre el uso de la PAR durante el tratamiento del linfoma

se basan en la opinión de los especialistas. Su uso no es esencial; los estudios con EPOCH ajustada a la dosis (DA-EPOCH) en el linfoma asociado al VIH han logrado resultados excelentes deteniendo la PAR durante el tratamiento del linfoma. Sin embargo, en otros estudios se ha mantenido a los pacientes con PAR durante el tratamiento, y la mayoría de los especialistas continuarán las pautas con PAR que se toleren bien. En los pacientes que no han empezado la PAR, las opiniones varían. La PAR optimizada no debe interferir en la administración de quimioterapia en dosis completas. Hay que tener precaución ante posibles interacciones farmacológicas. En general, deberá evitarse el ritonavir debido a la intensa inhibición de CYP3A4. Otros inhibidores de las proteasas también inhiben CYP3A4 en diversos grados; se prefie ren las pautas de PAR sin estos inhibidores. Deberá evitarse la zidovudina por la hematotoxicidad aditiva que produce. Si se retira la PAR, deberá introducirse inmediatamente después de completado el tratamiento.

TABLA 25-3 Pautas de quimioterapia inicial en el linfoma no hodgkiniano asociado al virus de la inmunodeficiencia humana

Pauta	
DA-EPOCH-R/SC-EPOCH-RR (cada 21 días)	
Etopósido	50 (mg/m^2)/día i.v. continuo × 4 días
Vincristina	0,4 (mg/m^2)/día i.v. continuo × 4 días
Doxorubicina	10 (mg/m^2)/día i.v. continuo × 4 días
Ciclofosfamida *	*AIDS Malignancy Consortium* 375 mg/m^2 i.v. el día 5 si CD4 ≥ 100 células por ml 187 mg/m^2 i.v. el día 5 si CD4 < 100 células por ml *National Cancer Institute* 750 mg/m^2 i.v. el día 5
Prednisona	60 mg/m^2 v.o. los días 1-5
Rituximab †	375 mg/m^2 el día 1 (± 375 mg/m^2 el día 6)
G-CSF	Empezar el día 6, seguir hasta RAN > 5000 tras el nadir
R-CHOP (cada 21 días)	
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 i.v. el día 1
Doxorubicina	50 mg/m^2 i.v. el día 1
Vincristina	1,4 mg/m^2 i.v. el día 1, sin superar 2 mg en total
Prednisona	100 mg/m^2 v.o. los días 1-5
Rituximab	375 mg/m^2 el día 1
R-CDE (cada 28 días)	
Ciclofosfamida	200 (mg/m^2)/24 h i.v. continuo los días 1-4
Doxorubicina	12,5 (mg/m^2)/24 h i.v. continuo los días 1-4
Etopósido	60 (mg/m^2)/24 h i.v. continuo los días 1-4
Rituximab	375 mg/m^2 el día 1
G-CSF	Empezar el día 6, seguir hasta la recuperación del RAN tras el nadir

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; i.v., intravenosa; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; v.o., vía oral.

* El estudio AMC de Sparano y cols. empleó una pauta de dosificación estratificada de ciclofosfamida de 375 mg/m^2 i.v. el día 5 si CD4 ≥ 100/mm^3 y 187 mg/m^2 i.v. si CD4 ≤ 100/mm^3. El estudio de Dunleavy y cols. del National Cancer Institute administró 750 mg/m^2 durante la primera tanda, que es la dosis administrada en los pacientes sin VIH.

† El rituximab en dosis elevadas como la pauta utilizada por Dunleavy y cols. incluye una dosis de rituximab el día 6.

Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico frente a la neumonía por *Pneumocystis* con independencia del recuento de CD4, preferiblemente con trimetoprima-sulfametoxazol (un comprimido de potencia doble, tres veces a la semana a lo largo del tratamiento, continuando a partir de aquí hasta que el recuento de CD4 sea > 200/μl). En los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50/μl a 100/μl es necesaria la administración de azitromicina (1 200 mg a la semana) como medida profiláctica frente a la infección por el complejo *Mycobacterium avium*. Los pacientes con viremia

detectable de la hepatitis B necesitan tratamiento antivírico frente al VHB. Hay que procurar que el tratamiento del VHB concurrente se ajuste para evitar que afecte al control del VIH. El tratamiento en monoterapia para el VHB aumentará la probabilidad de aparición de una mutación específica del VIH (M184V) que impide que los pacientes respondan a varios antirretrovíricos importantes. Los pacientes con candidiasis bucal no deben tratarse con azoles al mismo tiempo que se administra la quimioterapia.

2. **Tratamiento sistémico.** En el linfoma asociado al VIH, se han evaluado la tolerabilidad y la eficacia de varias pautas antineoplásicas mixtas que contienen rituximab. Se han evaluado prospectivamente las pautas DA-EPOCH-R, SC-EPOCH-RR, R-CHOP, y rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (R-CDE), aunque no se han comparado directamente (tabla 25-3).

   El rituximab mejora los índices de RC y la supervivencia global en una serie de linfomas en pacientes sin infección por el VIH, y parece existir consenso en que también debe incorporarse cuando hay infección por VIH, si bien en los pacientes con una función inmunitaria deficiente (< 50 linfocitos CD4/μl) puede causar un mayor riesgo de infección.

   En tres estudios se ha utilizado la pauta EPOCH como plataforma para el tratamiento del LNH asociado al VIH. La pauta de infusión de DA-POCH, que utilizaba una dosis estratificada de ciclofosfamida basada en el recuento inicial de CD4 y retiraba la PAR hasta completar la quimioterapia, proporcionaba un índice de RC del 77 %, con una mediana de seguimiento de 30 meses; la supervivencia global era del 74 %. Con posterioridad, se evaluó la administración de cuatro a seis tandas de DA-EPOCH con rituximab simultánea o secuencialmente, y se incluyó a pacientes con LB y linfoma seudo-Burkitt. En este protocolo, se mantuvo una estratificación de la dosis de ciclofosfamida basada en el recuento de CD4 (tabla 25-3), y el 76 % de los pacientes recibió PAR al mismo tiempo. En los pacientes tratados al mismo tiempo con rituximab, el índice de RC fue del 73 %, con una supervivencia global a los 2 años del 63 %. La pauta con DA-EPOCH seguida de rituximab proporcionó índices de RC inferiores sin disminución de la toxicidad infecciosa. Una modificación posterior de la pauta DA-EPOCH incorporó dosis habituales de ciclofosfamida y rituximab a dosis elevadas (tabla 25-4). El número de tandas administrado se basó en la valoración de la respuesta mediante FDG-TEP y TC, administrándose un mínimo de tres (80 % de los pacientes) y un máximo de seis tandas con una tanda después de obtener una prueba de imagen estable (SC-EPOCH-RR). El índice de RC observado fue del 91 % en el LDLBG. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la supervivencia sin progresión de la enfermedad y la supervivencia global fueron del 84 % y el 64 %. Curiosamente, la supervivencia sin progresión de la enfermedad a los 5 años fue del 95 % para los casos de LDLBG del subtipo CG. Sin embargo, se necesita la validación del método, en particular la posibilidad de generalizar el uso de la FDG-TEP en el intervalo, antes de su aceptación

más allá del ámbito de los estudios clínicos.

TABLA 25-4 Modificaciones de la dosis usadas en DA-EPOCH en el linfoma no hogdkiniano asociado al sida, según la tanda anterior

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Toxicidad hematológica	
Nadir RAN ≥ 500/µl y nadir plaquetas ≥ 25 000/µl	Aumentar la ciclofosfamida en incrementos de 187 mg/m^2 hasta un máximo de 750 mg/m^2
Nadir RAN < 500/µl en una ocasión	Mantener la dosis actual
Nadir trombocitos < 25 000/µl en una ocasión o menos	
Nadir RAN < 500/µl en dos a cuatro ocasiones y/o nadir plaquetas < 25 000/µl en dos a cuatro ocasiones	Disminuir la ciclofosfamida en incrementos de 187 mg/m^2 Si no se administró ciclofosfamida en la tanda anterior, disminuir el etopósido, la doxorubicina y la vincristina un 25 %
Nadir RAN < 500/µl al menos en cinco ocasiones y/o Nadir plaquetas < 25 000/µl en al menos cinco ocasiones	Disminuir la ciclofosfamida en incrementos de 375 mg/m^2
Toxicidad neurológica	
Estreñimiento > grado 3 Neuropatía sensitiva > grado 3 Neuropatía motora > grado 1	Disminuir la vincristina en (0,3 mg/m^2)/día
Neuropatía motora > grado 2	Interrumpir la vincristina

RAN, recuento absoluto de neutrófilos.
Los hemogramas completos deben realizarse dos veces a la semana en los pacientes tratados con DA-EPOCH. Las decisiones para los ajustes de las dosis se basan en esta pauta de control del hemograma. No son necesarias las reducciones por trombocitopenia si se atribuyen a trombocitopenia inmunitaria.

Se ha evaluado otra pauta mediante infusión, la pauta R-CDE, en tres estudios de fase II separados que se presentaron juntos en un análisis agrupado. En estos estudios se incluyó a pacientes con LB. La pauta R-DCE se administró con apoyo de G-CSF cada 4 semanas, con una planificación de seis tandas. En estos estudios, el 76 % de los pacientes recibió al mismo tiempo PAR. El índice de RC fue del 70 % y el índice estimado de supervivencia global a los 2 años fue del 64 %. Esta pauta se ha asociado a un índice elevado de infecciones tanto oportunistas como relacionadas con la neutrocitopenia.

Aunque la supervivencia de los pacientes con LNH asociado al VIH ha mejorado considerablemente, se requieren más estudios para optimizar el tratamiento, y estos pacientes deben seguir participando en ensayos clínicos siempre que sea posible. En los que no son derivados a ensayos clínicos, se recomienda el uso de una de las tres pautas mencionadas (DA-EPOCH-R,

R-CHOP o R-CDE; v. tabla 25-3). En la actualidad, se cree que debe ofrecerse a los pacientes, incluso a los que presentan una función inmunitaria deficiente, pautas establecidas en las dosis habituales siempre que sea posible, ya que la administración de un tratamiento menos intensivo puede afectar a los resultados.

3. **Profilaxis del SNC y tratamiento.** Se observa una afectación inicial del SNC en menos del 10 % de los pacientes con linfoma asociado al VIH, y es particularmente frecuente en pacientes con enfermedad asociada al VEB, LB o afectación extraganglionar. En los pacientes en los que la estadificación, incluida la punción lumbar, no muestra signos de afectación del SNC al principio del cuadro clínico, deben iniciarse medidas profilácticas para el SNC. La profilaxis utilizada varía según los estudios, aunque la mayoría de los investigadores usan el metotrexato intratecal (12 mg) o el arabinósido de citosina (50 mg) con un total de cuatro a ocho dosis. Es aconsejable la administración de una sola dosis de ácido folínico (25 mg por vía oral) 24 h antes de la administración del metotrexato. Los pacientes con afectación leptomeníngea documentada suelen tener un pronóstico desfavorable. Varias pautas intensivas de metotrexato intraventricular e intratecal han demostrado ser activas. Lo más habitual es que el tratamiento se administre usando un reservorio Ommaya dos veces a la semana hasta 2 semanas después de registrar una citometría de flujo negativa (durante un mínimo de ocho dosis) y, a continuación, se siga semanalmente durante 6 a 8 semanas, y luego mensualmente durante 6 meses.
4. El **linfoma de Burkitt** se caracteriza por un índice muy elevado de ciclos celulares (el índice proliferativo puede aproximarse al 100 %), la evolución clínica agresiva y la tendencia a adquirir rápidamente resistencia frente a la quimioterapia si no se trata adecuadamente. Hasta hace muy poco, en los estudios clínicos del LNH relacionado con el sida se incluían tanto LDLBG como LB. Sin embargo, hoy se sabe que hay diferencias importantes en la respuesta de ambas al tratamiento, y que deben considerarse por separado. Las pautas combinadas de infusión y de dosis intensivas son la referencia terapéutica para el LB sin infección por el VIH, y están utilizándose abordajes similares para tratar el LB relacionado con el sida.

   La pauta DA-EPOCH-RR con un enfoque adaptado al riesgo (con 750 mg/m^2 de ciclofosfamida) y la de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metotrexato más ifosfamida, etopósido y citarabina (CODOX-M/IVAC) con rituximab proporcionan índices de respuesta completa elevados, y están evaluándose en estudios que incluyen a pacientes con infección por VIH. Hay datos que confirman que los pacientes con LB tienen una evolución relativamente peor con las pautas R-CDE o R-CHOP, y los especialistas coinciden en que no deben utilizarse. En el LB, deberá prestarse una atención particular al riesgo de lisis tumoral con la inducción. Durante la primera tanda de quimioterapia, debe administrarse hidratación i.v., hay que controlar el ácido úrico, el calcio, el potasio y el fosfato, y debe utilizarse alopurinol como medida profiláctica.

5. El **linfoma plasmoblástico (LPB)** es un LNH de linfocitos B asociado al VEB. Aunque suele asociarse a la infección por el VIH, el LPB también se observa en pacientes a los que se ha trasplantado un órgano sólido y en pacientes ancianos. Suele manifestarse como una afectación extraganglionar en la cavidad bucal, pero puede hacerlo en otras localizaciones extraganglionares o ganglionares. La estadificación de Ann Arbor no es pronóstica, y los pacientes con enfermedad en estadio I deben tratarse igual que los que presentan enfermedad sistémica. El LPB se caracteriza por un elevado índice de proliferación y una evolución clínica agresiva. Hasta el momento, el pronóstico ha sido desfavorable, con una mediana de supervivencia inferior a 2 años. Con frecuencia se ha utilizado la pauta CHOP, aunque con resultados desfavorables. Sin embargo, se recomiendan pautas intensivas como DA-EPOCH y CODOX-M/IVAC.
6. **Tratamiento con dosis elevadas y trasplante de células madre (hemocitoblastos).** Los datos apoyan cada vez más la viabilidad y la eficacia del tratamiento de dosis elevadas (TDE) con autotrasplante de hemocitoblastos de sangre periférica en pacientes con recidiva de LNH asociado al VIH y LH asociado al VIH. En el mayor estudio de TDE y autotrasplante de hemocitoblastos de sangre periférica, el Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors evaluó 50 pacientes: 31 de ellos con LNH y 19 con LH; 27 pacientes recibieron un trasplante. Mediante el análisis con intención de tratar con una mediana de seguimiento de 44 meses, la supervivencia global y la supervivencia sin progresión de la enfermedad eran, cada una de ellas, de aproximadamente el 50 %. Al limitar el análisis a los receptores de trasplante, las supervivencias global y sin progresión de la enfermedad fueron del 75 %. Estos resultados con comparables a los obtenidos en los pacientes sin infección por el VIH. Sigue sin estar muy claro el papel de este método. No obstante, si un paciente infectado por el VIH necesita tratamiento de segunda línea para el LNH o el LH, es fundamental la consideración inicial del papel del trasplante, ya que la progresión de la enfermedad y la consiguiente afectación del estado general influyen en la viabilidad del mismo.

III. LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A. Antecedentes

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) se observa habitualmente en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50/µl; la mayoría son LDLBG de grado elevado. En casi todos los casos investigados de LPSNC asociado al VIH se identifica el genoma del VEB, y los pacientes con LPSNC asociado al sida tienen defectos en la actividad CD4 específica del VEB, lo que apoya la función de la alteración de la regulación de la linfoproliferación de los linfocitos B infectados por el VEB en su patogenia. La incidencia de LPSNC ha disminuido considerablemente desde la introducción de la PAR, sobre todo porque el número de pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50/µl ha disminuido.

B. Presentación clínica y diagnóstico

Los pacientes con LPSNC-sida pueden presentar cefalea, déficits neurológicos

focales o alteración del estado psíquico. La TC o la RM craneal suelen mostrar una o múltiples masas periventriculares con realce del contraste, con edema circundante. Puede resultar difícil distinguir las lesiones de las producidas por la toxoplasmosis. Debido a la epidemiología cambiante de la infección por el VIH y las neoplasias malignas asociadas al VIH, en el diagnóstico diferencial deben incluirse también otras infecciones, como la tuberculosis. Asimismo, deben tenerse en cuenta el LPSNC negativo para VEB, otros tumores del SNC o el cáncer metastásico, especialmente en pacientes con un recuento de CD4 superior a 50/µl. El LPSNC es una neoplasia maligna curable, con un pronóstico extremadamente desfavorable si no se trata. Por esta razón, se necesita una evaluación rápida de los pacientes que presentan masas intracraneales.

Los pacientes con sida y masas intracraneales solían recibir un tratamiento empírico contra la toxoplasmosis. Sin embargo, este abordaje ya no se considera aceptable, salvo en circunstancias inusuales. Entre las pruebas de diagnóstico por la imagen debe incluirse la RM con gadolinio. En la evaluación del LCR se incluirán la citología, la citometría de flujo la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para VEB, y la valoración de etiologías infecciosas. La determinación de la presencia de VEB mediante PCR en el LCR es un marcador con sensibilidad para el LPSNC, aunque el VEB puede detectarse en el LCR en otros contextos. Los pacientes con LPSNC e infección por VIH deben ser sometidos a una exploración oftalmológica por si existe afectación ocular. En un paciente con recuentos de CD4 $\leq$ 50/µl, la combinación de una carga vírica elevada de VEB en el LCR, una masa cerebral realzada en anillo en la RM y una gammagrafía con talio o una FDG-TEP del SNC positivas puede considerarse un indicio bastante claro de LPSNC, incluso aunque no se disponga de un diagnóstico histológico. Para confirmar la presencia de LPSNC deberá realizarse una biopsia estereotáctica de la lesión cerebral siempre que sea posible. En los pacientes que cumplen los criterios anteriores y que están demasiado inestables para una biopsia cerebral, puede estar justificado el tratamiento empírico del LPSNC tras considerar rigurosamente las posibilidades diagnósticas, los riesgos y los beneficios. Ya que el 95 % de los pacientes con serología positiva para el VIH y con toxoplasmosis muestran datos serológicos de infección por especies de *Toxoplasma,* los valores de la serología para *Toxoplasma* pueden ser un complemento útil para determinar una pauta de acción. No obstante, se han descrito casos de LPSNC y toxoplasmosis concurrentes.

C. Tratamiento

No existe un tratamiento de referencia o normalizado para el LPSNC asociado al VIH y, siempre que sea posible, deberá considerarse la derivación de los pacientes a un ensayo clínico. En el tratamiento debe incluirse la PAR, que en estudios retrospectivos ha demostrado mejorar la supervivencia global. Tras realizar un diagnóstico anatomopatológico, la administración de una tanda corta de dexametasona puede ayudar a controlar el efecto expansivo del tumor. Antes de la PAR, se consideraba que la radioterapia holocraneal era el tratamiento de referencia. Este tipo de radioterapia puede asociarse a una toxicidad tardía grave, pero eso no suponía un problema importante en un momento en el que la mediana

de la supervivencia del LPSNC asociado al sida era de 2 a 5 meses. Al disponer de la PAR, están justificados los métodos con intención curativa y ahorro de radiación que reducen la probabilidad de aparición de efectos tóxicos tardíos sobre el SNC. El metotrexato en dosis elevadas (8 mg/m^2 cada 2 semanas con rescate con ácido folínico) atraviesa la barrera hematoencefálica, produce una toxicidad hematológica mínima y es el eje central de las pautas para el LPSNC en pacientes sin inmunosupresión. La expresión de CD20 en el LPSNC es considerable, y la inclusión del rituximab también puede ser beneficiosa. En los pacientes con infección por el VIH y con LPSNC negativo para el VEB deberán tenerse en cuenta las pautas mixtas ahorradoras de radiación utilizadas en pacientes sin infección por el VIH, especialmente si tienen recuentos de CD4 superiores a 100/ μl. Si los métodos con quimioterapia fracasan, puede considerarse el tratamiento de rescate con radioterapia holocraneal.

IV. TUMORES MALIGNOS ASOCIADOS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

A. Antecedentes

Los pacientes infectados por el VIH muestran una mayor incidencia de diversas neoplasias malignas causadas por el virus del papiloma humano (VPH), entre ellas el cáncer de cuello uterino, anal, de pene, vulvar, bucofaríngeo y amígdalas. El aumento está relacionado con una mayor exposición a cepas oncógenas del VPH y a una alteración de la capacidad para eliminar estas cepas como consecuencia de la inmunodeficiencia asociada al VIH.

Las mujeres con infección por VIH sufren una incidencia de cáncer cervicouterino que casi multiplica por cinco la observada en mujeres sin dicha infección; de hecho, esta forma de cáncer pasó a ser indicativa del sida en 1993. Casi todos los casos de cáncer cervicouterino están causados por cepas oncógenas del VPH. Las mujeres infectadas por el VIH también tienen un riesgo cuatro a cinco veces mayor de sufrir una neoplasia cervical intraepitelial (NCI), y la prueba de detección del cáncer cervicouterino es prioritaria en estas pacientes. Las personas infectadas por el VIH, en especial los hombres homosexuales, tienen una elevada incidencia de neoplasia anal intraepitelial (NAI) y persistencia del VPH en el ano. Las personas con infección por VIH tienen un riesgo cien veces mayor de sufrir cáncer anal, y su incidencia está aumentando. Además, los datos muestran que otras neoplasias malignas asociadas al VPH, especialmente el cáncer buofaríngeo y el amigdalino, están aumentando en la última década.

B. Cáncer de cuello uterino

1. **Detección y tratamiento de lesiones premalignas.** Las directrices de la U.S. Preventive Services Task Force recomiendan para las mujeres con infección por VIH una citología cervical dos veces en el primer año tras el diagnóstico y, a continuación, anualmente si los resultados son normales. También se ha propuesto, como algoritmo diagnóstico más personalizado, la evaluación adicional del ADN del VPH durante el primer año, con una frecuencia de detección posterior de 6 meses en las mujeres con subtipos de VPH de riesgo elevado detectables, y anualmente en las que no presentan estos subtipos. El tratamiento de las lesiones cervicales premalignas en las mujeres con

infección por el VIH es más complicado que el de las mujeres sin esta infección, debido a los mayores índices de positividad de los márgenes y de NCI, en especial en las mujeres con recuentos bajos de CD4. Las lesiones de bajo grado (NCI1) suelen observarse rigurosamente, mientras que las lesiones de mayor grado (NCI2 o mayores) suelen tratarse. El inicio de la PAR y la reconstitución inmunitaria asociada se ha vinculado a la regresión de las lesiones con el tiempo en determinados casos, y puede hacer descender el riesgo de recidiva. Entre las opciones terapéuticas para la NCI se encuentran el tratamiento por ablación, la escisión con asa de la zona de transformación o procedimientos de conización, y deben personalizarse según el tamaño y la localización de la lesión.

2. **Estadificación y tratamiento.** En esta población de pacientes también se utiliza el sistema de estadificación de la International Federation of Gynecology and Obstetrics usado para pacientes sin infección por el VIH. Más recientemente se ha incorporado la FDG-TEP en la valoración inicial de las mujeres con cáncer cervicouterino, principalmente a causa del valor pronóstico de los ganglios linfáticos paraaórticos que muestran avidez por la FDG. Sin embargo, esta modalidad no se ha evaluado en mujeres con cáncer cervicouterino e infección por el VIH, y los resultados deben interpretarse entendiendo que la viremia no controlada del VIH sola se asocia a avidez de los ganglios linfáticos por la FDG. El tratamiento se basa en el estadio clínico. No existen estudios clínicos específicos para mujeres con cáncer de cuello uterino e infección por el VIH. Si no existen datos en contra, las mujeres con seropositividad para el VIH y cáncer cervicouterino invasivo deben tratarse de forma similar a las que no sufren infección por el VIH.

C. Cáncer anal

1. **Detección y tratamiento de lesiones premalignas.** En Estados Unidos, la incidencia anual de cáncer anal en pacientes con infección por el VIH, que se calcula es de 80 por 100 000 personas, es muy superior a la de la población general. Debido a las similitudes biológicas con el cáncer cervicouterino y a la eficacia en su detección, están desarrollándose programas para detectar NAI en personas infectadas por el VIH, y tratar las lesiones de grado elevado. Este método ofrece la posibilidad de evitar el cáncer anal detectando y tratando las lesiones premalignas, pero aún no se ha comprobado en estudios prospectivos. Una diferencia importante entre el cáncer anal y el cervicouterino es la mayor dificultad para realizar una cirugía preventiva en las lesiones preneoplásicas del ano. La principal herramienta para la detección del cáncer anal es la citología del epitelio anal que, cuando da un resultado anómalo, debe controlarse con una anoscopia, si es posible. Las decisiones terapéuticas se basan en el grado de la lesión. Las opciones actuales para las NAI de grado elevado son el tratamiento local con inmunomoduladores tópicos o antivíricos, la electrocauterización, la coagulación con láser o infrarrojos y la cirugía.
2. **Tratamiento.** El tratamiento habitual para el cáncer anal en estadios I a III es la radioquimioterapia simultánea, y los pacientes con infección por el VIH

deben recibir las pautas habituales. Debido a la preocupación por la toxicidad hematológica asociada a la radioquimioterapia basada en la mitomicina C en pacientes con infección por VIH, algunos especialistas han aconsejado las pautas basadas en cisplatino. Sin embargo, con la disponibilidad de la PAR, los resultados en los pacientes con infección por VIH tratados con radioquimioterapia simultánea, incluyendo el tratamiento basado en mitomicina C, parecen ser comparables a los de la población general. La alternativa a la radioquimioterapia es la resección quirúrgica abdominoperineal (RAP), que deja a los pacientes con una colostomía permanente. La RAP es una opción para pacientes con un estado general deficiente o que no desean el tratamiento simultáneo con radioquimioterapia, aunque en general sólo deberá emplearse para tratar la recidiva locorregional. Si es posible, los pacientes con infección por el VIH y cáncer anal deben tratarse en el marco de ensayos clínicos.

V. NEOPLASIAS MALIGNAS NO DEFINITORIAS DE SIDA

Las neoplasias malignas no definitorias de sida (NMNDS) constituyen un problema de salud pública cada vez mayor, pues queda mucho por aprender sobre su epidemiología, patogenia y tratamiento óptimo. En algunas neoplasias existen diferencias biológicas identificadas entre las que surgen en pacientes infectados por el VIH y los que no lo están (los pacientes infectados por el VIH tienen más probabilidades que la población general de presentar subtipos de LH de celularidad mixta y de depleción linfocítica). En otros tipos de cáncer no se han establecido estas diferencias biológicas. Hasta hace muy poco tiempo, los pacientes infectados por el VIH generalmente se excluían de la mayoría de los estudios clínicos oncológicos de NMNDS, por lo que se carece de datos específicos para orientar el tratamiento. Una reciente iniciativa del National Cancer Institute fomenta la inclusión de pacientes infectados por el VIH en estudios clínicos siempre que sea posible. Sin datos específicos, deben considerarse los abordajes terapéuticos habituales, especialmente en los pacientes con un buen estado general.

Las consideraciones especiales en el contexto de la infección por el VIH incluyen el papel de la PAR y de la profilaxis frente a infecciones oportunistas. En los tumores tratados mediante cirugía, la PAR debe prescribirse según las directrices de DHHS. En los pacientes en los que se necesita quimioterapia o radioterapia, la mayoría de los especialistas recomiendan el uso de PAR cuando no existen contraindicaciones claras. Hay que tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas entre los antirretrovíricos y los antineoplásicos, como se señaló antes. Los inhibidores de las proteasas, en especial el nelfinavir, también puede tener efectos de radiosensibilización. Por lo general se recomienda administrar trimetoprima-sulfametoxazol a los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200/µl, pero puede estar justificado un uso más liberal en este contexto, especialmente en pacientes tratados con pautas linfotóxicas.

Lecturas recomendadas

Antecedentes

Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:293–299.

Bonnet F, Burty C, Lewden C, et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: the Mortalite 2005 Survey. *Clin Infect Dis.* 2009;48:633–639.

Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* 2008;123:187–194.

Yarchoan R, Tosato G, Little RF. Therapy insight: AIDS-related malignancies—the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nature Clin Prac Oncology.* 2005;2:406–415.

Sarcoma de Kaposi

Bower M, Weir J, Francis N, et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS related Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 2009;23:1701–1706.

Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol.* 1997;15:3085–3092.

Krown SE, Lee KY, Lin L, Fischl MA, Ambinder R, Von Roenn JH. Interferon-alpha 2b with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma—An AIDS malignancy consortium phase I trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:149–153.

Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis.* 2008;47:410–417.

Nasti G, Talamini R, Antinori A, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era—the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol.* 2003;21:2876–2882.

Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:2445–2451.

Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Lancet.* 1995;346:26–28.

Enfermedad de Castleman multicéntrica

Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:836–839.

Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood.* 2004;103:1632–1634.

Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS.* 1996;10:61–67.

Linfoma primario de cavidades

Boulanger E, Gérard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol.* 2005;23:4372–4380.

Zelenetz AD, the NCCN Non-Hodgkin's Lymphoma Panel. Non-Hodgkin's lymphoma. In: *NCCN Practice Guidelines in Oncology*. 1st ed. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010.

Linfoma no hodgkiniano

Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;114:3017–3024.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: AIDS-malignancies consortium trial 010. *Blood.* 2005;106:1538–1543.

Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:4430–4438.

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood.* 2003;101:4653–4659.

Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:167–173.

Re A, Michieli M, Casari S et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114:1306–1313.

Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008;140:411–419.

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated, B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2010;115:3008–3016.

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood.* 2005;105:1891–1897.
Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003;6:1196–1205.

Linfoma primario del sistema nervioso central

Antinori A, De Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:554–560.
Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, Myer L, Hardie DR. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol.* 2008;42:433–436.
Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS.* 2001;15:2119–2127.

Neoplasias malignas asociadas al virus del papiloma humano

Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:414–421.
Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1500–1510.
Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis.* 2010;201:681–690.
Palefsky JM. Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:433–438.
Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:73–81.
Wright TC Jr, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol.* 1994;84:591–597.

Neoplasias malignas no definitorias de sida

Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:445–454.

Persad GC, Little RF, Grady C. Including persons with HIV infection in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:1027–1032.

26 Efectos secundarios de la quimioterapia y del tratamiento dirigido contra dianas moleculares

Janelle M. Tipton

El tratamiento complementario de los pacientes que reciben quimioterapia y tratamiento dirigido contra dianas moleculares ha mejorado considerablemente durante las dos últimas décadas. A estas importantes mejoras han contribuido el mayor conocimiento de la fisiopatología de efectos secundarios específicos, la mayor información y atención a los factores de riesgo, y la disponibilidad de nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios. Los efectos secundarios del tratamiento oncológico sistémico pueden ser inmediatos, leves y de resolución espontánea, o bien crónicos, permanentes y mortales. Aunque los avances logrados son considerables, el control de los efectos secundarios sigue siendo de la máxima importancia para que el paciente pueda tolerar el tratamiento y para el efecto del mismo sobre su calidad de vida global. Además, el control inadecuado de los efectos secundarios puede conllevar un mayor uso de los recursos sanitarios, con el consiguiente aumento de los costes sanitarios, y en ocasiones también puede afectar al cumplimiento del tratamiento. Recientemente, se ha hecho hincapié en la aplicación de intervenciones basadas en la evidencia, un abordaje esencial a la hora de adoptar decisiones médicas adecuadas para la seguridad del paciente y el tratamiento de los efectos secundarios.

I. REACCIONES AGUDAS

A. Extravasación

La extravasación se define como el escape o la infiltración del fármaco en los tejidos subcutáneos. Los fármacos vesicantes que se extravasan pueden causar necrosis tisular. Los fármacos irritantes producen inflamación o dolor en el punto de extravasación. En la tabla 26-1 se muestran los fármacos vesicantes e irritantes habituales y los posibles antídotos.

1. Entre los **factores de riesgo de extravasación periférica** se encuentran: venas pequeñas y frágiles, técnica de venopunción, lugar de la punción

venosa, técnica de administración del fármaco, presencia de síndrome de la vena cava superior, neuropatía periférica, selección venosa limitada debido a disección de ganglios linfáticos, y uso simultáneo de fármacos que pueden causar somnolencia, alteración del estado psíquico, movimientos excesivos, vómitos y tos.

2. La **incidencia de extravasación** con la quimioterapia vesicante aparece registrada en la bibliografía como del 0,01 % al 6,5 %. También puede producirse extravasación con los catéteres venosos centrales, y entre las posibles causas se encuentran el flujo retrógrado secundario a la presencia de una vaina de fibrina o trombosis en el catéter venoso central, la salida de la aguja de un puerto de acceso venoso, la alteración, rotura o separación del catéter venoso central, y el desplazamiento o migración del catéter de la vena.
3. Los **signos y síntomas habituales de extravasación** son el dolor o la sensación de quemazón en la localización de la vía intravenosa, el enrojecimiento, la hinchazón, la imposibilidad de obtener un retorno venoso y la variación en la calidad de la infusión. Cualquiera de estas molestias u observaciones debe considerarse un síntoma de extravasación hasta que se demuestre lo contrario.
4. Es obligatorio disponer de **procedimientos para tratar la extravasación periférica,** incluyendo órdenes o directrices para el tratamiento de la extravasación de fármacos vesicantes e irritantes antes de su administración. Ante una posible extravasación, hay que iniciar las siguientes acciones:
   a. Detener la administración del antineoplásico.
   b. Dejar colocada la aguja/catéter e inmovilizar la extremidad.
   c. Tratar de aspirar el fármaco residual en el tubo, la aguja o el posible lugar de extravasación.

TABLA 26-1 Fármacos vesicantes e irritantes habituales y posibles antídotos

Antineoplásico	Antídoto farmacológico	Antídoto no farmacológico	Método de administración
Clorhidrato de mecloretamina	Tiosulfato sódico	Aplicar hielo durante 6-12 h tras la inyección del antídoto tiosulfato sódico	Preparar una solución 1/6 M: si la de tiosulfato sódico es al 10%, mezclar 4 ml con 6 ml de agua estéril para la inyección. Por la vía i.v. existente, inyectar 2 ml por ml extravasado. Si la aguja se ha salido, inyectar por vía s.c.
Mitomicina Dactinomicina	No se conoce antídoto farmacológico	Enfriamiento tópico	Aplicar una bolsa de hielo durante 15-20 min al menos cuatro veces al día las primeras 24 h
Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina	Dexrazoxano	Enfriamiento tópico	El dexrazoxano debe usarse lo antes posible y en las 6 h siguientes a la extravasación de antraciclina. Se administra por vía i.v. durante 3 días consecutivos (día 1: 1 000 mg/m^2; día 2: 1 000 mg/m^2; día 3: 500 mg/m^2) en una vena de gran tamaño en una zona distinta a la de extravasación (preferiblemente, en el brazo opuesto) durante 1-2 h. Se aplicará una bolsa con agua helada circulante, de hielo o de Cryo-Gel® (manta flexible de aerogel para aislamiento) durante 15-20 min, al menos cuatro veces al día durante las primeras 24-48 h. El enfriamiento tópico debe retirarse 15 min antes y durante la administración del dexrazoxano
Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Hialuronidasa (150 U/1 ml)	Compresas calientes	Aplicar calor 15-20 min al menos cuatro veces al día las primeras 24-48 h La hialuronidasa se instila cinco inyecciones s.c. de 0,2 ml en la zona de extravasación, con una aguja de pequeño calibre (25 G). Se cambiará la aguja con cada inyección). Debe guardarse en el frigorífico
Oxaliplatino	En casos publicados en los que se usan dosis elevadas de dexametasona (8 mg dos veces al día hasta durante 14 días) ha disminuido la inflamación	Compresas calientes	Se prefiere aplicar una compresa caliente sobre el punto de extravasación
Docetaxel Paclitaxel	Ninguno	Enfriamiento tópico	Aplicar una bolsa de hielo durante 15-20 min al menos cuatro veces al día durante las primeras 24 h

i.v., intravenosa; s.c., subcutánea.

d. Comunicarlo al médico.

e. Administrar el antídoto adecuado, como se indica en la tabla 26-1. Las medidas pueden consistir en la instilación de un antídoto del fármaco o en la aplicación de calor o frío en la zona. Antes de iniciar la administración del tratamiento, se recomienda comprobar las órdenes de los antídotos y la disponibilidad para acceder a ellos.

f. Proporcionar instrucciones al paciente o al cuidador, entre ellas la necesidad de elevar la zona durante 48 h, y continuar con las medidas que actúan de antídoto cuando esté indicado.

g. Comentar con el médico la necesidad de realizar intervenciones adicionales y fotografiar la zona de extravasación si está indicado.

h. Registrar el incidente de extravasación según las directrices del centro.

i. Seguir controlando el lugar de extravasación a las 24 h, al cabo de 1 semana y a las 2 semanas, y posteriormente según recomienden las directrices. Pueden producirse complicaciones secundarias, como la aparición de infección y dolor. Si es posible, se tomarán fotografías de seguimiento en esos períodos, ya que serán útiles para controlar la magnitud de la lesión y el progreso de la curación.

5. Es de vital importancia seguir los **procedimientos en caso de extravasación central,** ya que la extravasación de antineoplásicos en la parte superior del torso o la región cervical es difícil de tratar, y puede causar alteraciones extensas que necesitarán cirugía de reconstrucción. Los profesionales de enfermería deben tener una precaución extrema al administrar la quimioterapia por esta vía. Los procedimientos que se siguen en caso de extravasación central son similares a los utilizados en la extravasación periférica. La evaluación de la ausencia de retorno sanguíneo, el relato del paciente (que refiere cambios en la sensibilidad, dolor o sensación de quemazón), o la hinchazón en la zona del catéter venoso central o el tórax justifican la interrupción inmediata de la quimioterapia. Se recomienda la administración rápida del antídoto adecuado, pero si se ha producido una extravasación extensa, es posible que estas acciones no eviten la lesión. Será necesaria la colaboración con el médico para determinar los estudios adicionales necesarios para identificar la causa de la extravasación, así como las decisiones para pla nificaciones futuras en cuanto al acceso venoso.

B. Reacciones a la infusión: hipersensibilidad, anafilaxia y síndrome de liberación de citocinas

Algunos fármacos pueden producir hipersensibilidad con o sin una respuesta anafiláctica, y por tanto, deben administrarse bajo la supervisión constante de un profesional de enfermería competente y con experiencia, que cuente con un médico siempre disponible, preferiblemente durante las horas del día. Entre los datos importantes que deben registrarse antes de la valoración se encuentran los antecedentes alérgicos del paciente, aunque esta información puede no predecir una reacción alérgica a la quimioterapia. Otros factores de riesgo son la exposición anterior al fármaco y la ausencia de administración de una medicación profiláctica eficaz. Los fármacos con mayor riesgo de causar reacciones de hipersensibilidad

inmediata son la asparaginasa, los anticuerpos monoclonales murinos (p. ej., ibritumomab tiuxetán), los taxanos (p. ej., paclitaxel y docetaxel) y los compuestos del platino (p. ej., cisplatino, carboplatino y oxaliplatino). Los fármacos con riesgo escaso o moderado son las antraciclinas, la bleomicina, el melfalán intravenoso, el etopósido y los anticuerpos humanizados (p. ej., trastuzumab) o quiméricos (p. ej., rituximab). Pueden administrarse dosis de prueba o realizarse pruebas cutáneas si existe una mayor sospecha de hipersensibilidad, una precaución que suele adoptarse con más frecuencia con el carboplatino, la bleomicina y la asparaginasa. En la tabla 26-2 se muestra un protocolo de pruebas cutáneas para el carboplatino.

TABLA 26-2 Protocolo para la prueba cutánea con carboplatino

1. Usar la dosis de prueba cutánea en todos los pacientes que reciben la sexta dosis de carboplatino y las siguientes
2. La dosis de carboplatino planificada se diluye en 50 ml de cloruro sódico al 0,9 %. Extraer una parte proporcional a 0,02 ml y administrar por vía intradérmica
3. Tras la inyección intradérmica, se examina el lugar de la inyección a los 5, 15 y 30 min
4. La prueba será positiva si aparece un habón de ≥ 5 mm de diámetro, con enrojecimiento circundante. La prueba será muy positiva si el habón es ≥ 1 cm de diámetro. Si un paciente presenta un resultado positivo de la prueba, se comunicará al médico
5. Si la prueba es negativa, el paciente recibirá tratamiento previo para la administración de carboplatino con antieméticos, dexametasona, difenhidramina y famotidina. A los 30 min de la premedicación, se administra el carboplatino

1. Las **reacciones de hipersensibilidad de tipo I** (que pueden o no tener una mediación inmunitaria) son el tipo de reacciones más habituales causadas por la quimioterapia. Se producen habitualmente en la hora siguiente a la administración del fármaco; sin embargo, en el caso del paclitaxel, las reacciones de hipersensibilidad suelen producirse en los primeros 10 min desde el inicio de la infusión. Las manifestaciones habituales de una reacción de tipo I de grado 1 o 2 son enrojecimiento, urticaria, fiebre, tiritonas, escalofríos, disnea e hipotensión leve. Las reacciones de grado 3 y 4 pueden presentar broncoespasmo, hipotensión que requiere tratamiento y angioedema. Entre los signos y síntomas menos frecuentes de las reacciones por infusión se encuentran el dolor lumbar o abdominal, las náuseas, los vómitos y la diarrea, la incontinencia y la ansiedad. Con una medicación anterior adecuada, la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad ha disminuido de forma considerable. Los fármacos que suelen usarse como medicación anterior son la dexametasona, la difenhidramina y los antihistamínicos H_2 como la cimetidina, la ranitidina y la famotidina. El equipo de urgencia debe estar disponible para uso inmediato, con oxígeno, mascarilla con ambú y equipo para succión. También hay que disponer de los siguientes fármacos para uso parenteral: solución de epinefrina al 1:1 000 o 1:10 000, difenhidramina (25-50 mg), metilprednisolona (125 mg) y

dexametasona (20 mg). La elaboración de unas directrices clínicas para las reacciones de hipersensibilidad, con o sin anafilaxia real, puede ser útil para prepararse ante una posible reacción, reducir demoras en el tiempo de respuesta a una reacción y normalizar el tratamiento de una reacción con órdenes establecidas. En la tabla 26-3 se proporciona una muestra de una orden establecida preimpresa para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas.

TABLA 26-3 Ejemplo de procedimiento estandarizado para reacciones de hipersensibilidad a la administración de antineoplásicos

1. Tener a mano y disponibles los siguientes fármacos:
   a. Difenhidramina, 50 mg i.v.
   b. Metilprednisolona, 125 mg i.v. o hidrocortisona equivalente
   c. Epinefrina (1:10 000), 10 ml en un vial de dosis única (o 1 ml de 1:1 000, vial de 1 mg)
2. Si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad (como urticaria, dificultad respiratoria, broncoespasmo, hipotensión, angioedema, enrojecimiento, dolor torácico o dorsal, ansiedad), detener la administración de la quimioterapia o la bioterapia
3. Mantener la vía intravenosa con solución salina normal intravenosa a un ritmo de 200 ml/h hasta que se estabilice la presión arterial
4. Administrar oxígeno a 2-4 l/min y determinar la pulsioximetría
5. Administrar metilprednisolona en inyección rápida intravenosa de 125 mg i.v.
6. Administrar difenhidramina en inyección rápida de 50 mg i.v.
7. Mantener la monitorización de la presión arterial, el pulso y la saturación de oxígeno
8. Comunicarse inmediatamente con el médico para órdenes adicionales
9. Si los síntomas no se resuelven o empeoran, administrar epinefrina según las indicaciones del médico
10. Activar el código de reanimación si no se mantiene la permeabilidad de las vías respiratorias o se produce una parada cardiorrespiratoria

i.v., intravenoso.

2. El **síndrome de liberación de citocinas,** al que suele aludirse como reacción por infusión, consiste en un conjunto de síntomas que se produce con mayor frecuencia cuando se administran anticuerpos monoclonales. Se cree que esta reacción está relacionada principalmente con la liberación de citocinas desde células objetivo (diana) y otras células inmunitarias. La mayoría de los anticuerpos monoclonales pueden llegar a causar este síndrome, cuya aparición puede ser similar a la reacción de hipersensibilidad de tipo I. Sin embargo, por el contrario, las reacciones de liberación de citocinas pueden tratarse con la interrupción a corto plazo de la infu sión, la administración de antihistamínicos y la reanudación de la infusión a un ritmo más lento. En la tabla 26-4 se comparan las diferencias entre las reacciones por infusión de quimioterapia y bioterapia.

3. En la bibliografía se encuentra información sobre el **tratamiento de nuevo** y la **reexposición** de los pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad al platino y asociadas al paclitaxel. Si se considera una

reexposición, el fármaco debe administrarse en el entorno adecuado, donde puedan tratarse las situaciones de urgencia inmediata. La decisión de volver a administrar el fármaco debe basarse en la importancia clínica del uso del mismo en el contexto de la enfermedad concreta. Los pacientes han sido tratados de nuevo con eficacia con dosis completas en las horas o días siguientes a las reacciones iniciales al paclitaxel; sin embargo, la reexposición con compuestos del platino no suele ofrecer tan buenos resultados.

TABLA 26-4 Comparación entre las reacciones a la infusión de la quimioterapia y la bioterapia

Característica	Quimioterapia	Bioterapia
Tipo de reacción	Hipersensibilidad de tipo I	Liberación de citocinas
Cronología de la reacción	Platino: tras múltiples tandas Taxanos: primera o segunda infusión	La mayoría de AcMo: primera infusión Rituximab: cualquier infusión
Prevención	Medicación previa	Medicación previa
Tratamiento/ reexposición	Grado 1 o 2: medicación previa (reiniciar la infusión a menor velocidad) Grado 3 o 4: no es probable reexposición	Según el grado Interrupción Medicación previa Reiniciar a menor velocidad
Gradación	1: Enrojecimiento transitorio/ exantema/fiebre > 38 °C 2: Exantema, enrojecimiento, urticaria, disnea, fiebre > 38 °C 3: Broncoespasmo sintomático con/sin urticaria; están indicados los fármacos por vía parenteral; angioedema relacionado con la alergia; hipotensión 4: Anafilaxia 5: Muerte	1: Reacción leve: no interrumpir la infusión 2: Interrupción de la infusión; responde pronto al tratamiento sintomático (fármacos, líquidos); fármacos profilácticos indicados durante ≤ 24 h 3: Duración/recidiva de los síntomas tras mejoría inicial; está indicada la hospitalización 4: Puede ser mortal; se necesitan vasopresores o respirador 5: Muerte

AcMo, anticuerpo monoclonal.

a. **Reinstauración del paclitaxel.** El tratamiento del paciente tras una reacción de hipersensibilidad consiste en la interrupción inmediata de la infusión de paclitaxel en cuanto aparecen los síntomas, y la administración rápida de difenhidramina y metilprednisolona. Tras estabilizar al paciente y esperar en torno a 30 min, se reinicia la infusión de paclitaxel, con ritmos de infusión iniciales del 10 % al 20 % del ritmo de infusión total. Si el paciente lo tolera, puede aumentarse el ritmo gradualmente durante las horas siguientes. En los cuidados de enfermería

se incluye la determinación de las constantes vitales cada 5 min o la observación continua durante los primeros 15 min, a continuación cada 15 min durante la primera hora y luego cada hora hasta completar la infusión. Una alternativa consiste en tratar antes al paciente durante 24 h con dexametasona (10 mg × 3 v.o.) y reiniciar la infusión al ritmo indicado antes el segundo día.

b. Métodos de desensibilización. En la bibliografía se ha documentado la reexposición tras una reacción de hipersensibilidad grave del segundo episodio de reacción de hipersensibilidad al paclitaxel y derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino); sin embargo, es necesario planificar la desensibilización. Se han estudiado pautas que incluyen dexametasona (20 mg v.o.), 36 h y 12 h antes de la quimioterapia y la mañana del día de la administración. Unos 30 min antes de la quimioterapia se administra otra medicación por vía intravenosa, como 20 mg de dexametasona, 50 mg de difenhidramina y un antihistamínico H_2. En el caso del paclitaxel, el procedimiento de desensibilización continúa con la administración de una dosis de prueba de 2 mg en 100 ml de solución salina normal durante 30 min. Si no aparece reacción, se administran 10 mg en 100 ml de solución salina normal durante 30 min, seguidos del resto de la dosis total en 500 ml de solución salina normal durante 3 h, si sigue sin observarse reacción. Si esta aparece, se administran las habituales difenhidramina y metilprednisolona.

II. NÁUSEAS Y VÓMITOS

Los pacientes que van comenzar a recibir quimioterapia suelen sentir preocupación y temor por las náuseas y los vómitos. Estos síntomas pueden llegar a afectar tanto al paciente como para causar un malestar fisiológico y psicológico extremo, que puede llevarle a dejar el tratamiento. Con la aparición de pautas antieméticas más eficaces en los últimos 20 años, una mejor prevención y control de las náuseas y los vómitos han conseguido aumentar la calidad de vida de los pacientes tratados con quimioterapia. El objetivo del tratamiento es evitar las tres fases de las náuseas y los vómitos: la que se produce antes de administrar el tratamiento (anticipatoria), la que aparece en las primeras 24 h tras el tratamiento (aguda) y la que se aparece más de 24 h después del tratamiento (tardía). También es importante valorar por separado las náuseas y los vómitos, porque se trata de episodios diferentes y pueden tener etiologías distintas. Los factores relacionados con la quimioterapia que pueden afectar a la probabilidad y la intensidad de los síntomas son el fármaco concreto utilizado, las dosis de los fármacos, y la pauta y la vía de administración. Otras características del paciente que pueden afectar a los vómitos son los antecedentes de un escaso control de la emesis, antecedentes de alcoholismo, la edad, el sexo, el nivel de ansiedad y los antecedentes de mareo o cinetosis.

A. Acción emética del fármaco

Para poder planificar un método eficaz de control de las náuseas y los vómitos, los antineoplásicos se agrupan según su acción emética (tabla 26-5). Este tipo de categorización es útil para tomar decisiones acerca de los posibles antieméticos que pueden utilizarse y acerca del grado de agresividad que debe tener el tratamiento

antiemético para los pacientes tratados con quimioterapia por primera vez o en tratamientos posteriores. Es importante seleccionar los antieméticos adecuados de los distintos tipos disponibles, sin quedarse corto en el tratamiento para las náuseas y los vómitos en la primera tanda de quimioterapia. La falta de control de las náuseas, los vómitos o ambos puede causar una respuesta condicionada y la aparición de náuseas y vómitos anticipatorios.

B. Fármacos antieméticos

Los fármacos que han demostrado ser eficaces en la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos (tabla 26-6) pertenecen a varias clases farmacológicas. Actúan por mecanismos diferentes que pueden relacionarse con los procesos fisiopatológicos que causan náuseas y vómitos. En los últimos 20 años se ha descubierto que los fármacos que bloquean predominantemente los receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina subtipo 3 ($5\text{-}HT_3$), en lugar de los receptores de dopamina, son más eficaces para prevenir las náuseas y los vómitos. Los estudios de investigación más recientes indican que las taquicininas, entre ellas un péptido denominado *sustancia P*, desempeñan un papel importante en la emesis. La sustancia P se une al receptor de neurocinina de tipo 1 (NK-1). Por tanto, se considera que los antagonistas de los receptores de NK-1 son eficaces en la inhibición de las náuseas y los vómitos con quimioterapia moderadamente o intensamente emetógena. Se cree que los antagonistas de los receptores NK-1 mejoran las náuseas y los vómitos agudos asociados a la quimioterapia cuando se combinan con pautas habituales (dexametasona y antagonistas de los receptores de $5\text{-}HT_3$), y tienen un efecto adicional durante el período de náuseas y vómitos tardíos administrados en solitario o combinados con dexametasona.

TABLA 26–5 Acción emetógena de antineoplásicos de uso habitual*

Fármacos muy emetógenos (posibilidad de causar náuseas, vómitos o ambos ≥ 75%)	Fármacos moderadamente emetógenos (posibilidad de causar náuseas, vómitos o ambos del 50% al 75%)	Fármacos poco emetógenos (posibilidad de causar náuseas, vómitos o ambos del 25% al 50%)
Carmustina	Azacitidina	Asparaginasa
Cisplatino (> 40 mg/m^2)	Bendamustina	Bevacizumab
Ciclofosfamida (> 1 g/m^2)	Carboplatino	Bleomicina
Citarabina (> 1 g/m^2)	Ciclofosfamida (200 mg/m^2 a 1 g/m^2)	Busulfano
Dacarbazina (días 1 y 2)	Cisplatino (< 40 mg/m^2)	Capecitabina
Dactinomicina	Citarabina (200 mg/m^2 a 1 g/m^2)	Cetuximab
Doxorubicina (> 60 mg/m^2)	Clofarabina	Ciclofosfamida (< 200 mg/m^2)
Epirubicina	Daunorubicina	Citarabina (< 200 mg/m^2)
Estreptozocina	Doxorubicina (< 60 mg/m^2)	Cladribina
Ifosfamida (> 1,2 g/m^2)	Etopósido	Decitabina
Mecloretamina	Idarubicina	Docetaxel
Metotrexato (> 1 g/m^2)	Ifosfamida (< 1,2 g/m^2)	Doxorubicina liposómica
Mitomicina (> 15 mg/m^2)	Irinotecán	Fludarabina
Oxaliplatino	Metotrexato (50 mg/m^2 a 1 g/m^2)	Fluorouracilo
	Mitomicina (< 15 mg/m^2)	Gemcitabina
	Mitoxantrona	Gemtuzumab
	Procarbazina	Hidroxiurea
	Temozolomida	Imatinib
	Topotecán	Ixabepilona
	Trióxido de arsénico	Melfalán
		Mercaptopurina
		Metotrexato (< 50 mg/m^2)
		Paclitaxel
		Pemetrexed
		Rituximab
		Tioguanina
		Tiotepa
		Trastuzumab
		Vinblastina
		Vincristina
		Vinorelbina

*El tratamiento en dosis elevadas que necesita soporte de células progenitoras no se incluye en esta tabla.

TABLA 26-6 Fármacos usados para tratar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Comentarios
Fenotiazinas			
Proclorperazina	v.o	10 mg cada 4-6 h	Algunos SEP; posible hipotensión postural en la administración i.v.
	i.m. o i.v.	2-10 mg cada 4-6 h	
	v.r.	25 mg cada 12 h	
Tietilperazina	v.o., i.m., v.r.	10 mg cada 6-8 h	Algunos SEP
Trimetobenzamida	v.o.	250 mg cada 4-6 h	Algunos SEP
	i.m. o v.r.	200 mg cada 4-6 h	
Butirofenonas			
Haloperidol	i.m., v.o., i.v.	2-5 mg cada 2-4 h	Algunos SEP
Droperidol	i.v., i.m.	0,5-2,5 mg cada 4 h	Causa sedación, arritmias cardíacas, SEP, hipotensión. No se recomienda
Benzamida sustituida			
Metoclopramida	v.o., i.v.	10-40 mg una vez al día hasta una dosis de 1-2 mg/kg a intervalos de 2 h	SEP habituales en dosis superiores, que deben administrarse con difenhidramina; los SEP empeoran en pacientes más jóvenes; las dosis más elevadas pueden causar diarrea
Benzodiazepinas			
Lorazepam	v.o. o s.l.	1-2 mg cada 4-6 h	Causa sedación, amnesia y confusión
	i.v.	0,5-2 mg cada 4-6 h	
Corticoesteroides			
Dexametasona	i.v.	4-20 mg (10-20 mg × 1), en otras circunstancias cada 4-6 h	Posible agitación, confusión
	v.o.	4-8 mg cada 4 h	
Antagonistas de la serotonina ($5\text{-}HT_3$)			
Ondansetrón	i.v.	8-32 mg × 1 0,15 mg/kg cada 4 h × 3	Para quimioterapia muy emetógena; las dosis menores son eficaces para pautas menos emetógenas
	v.o.	8 mg dos veces al día	
Granisetrón	i.v.	1 mg × 1	Similar al ondansetrón
	v.o.	1-2 mg × 1	
Dolasetrón	v.o.	100 mg antes de la quimioterapia (una vez al día)	Similar a lo anterior. Sólo se recomienda la forma oral debido a que las arritmias pueden ser mortales
Palonosetrón	i.v.	0,25 mg i.v.	

Cannabinoides			
Dronabinol	v.o.	2,5-10 mg cada 4-6 h	Causa sedación, puede crear hábito, es una sustancia de prescripción controlada
Antagonistas de receptores NK-1			
Aprepitant	v.o.	Tri-pack: 125 mg 30 min antes de la quimioterapia el día 1, a continuación 80 mg/día los días 2 y 3	

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; SEP, síntomas extrapiramidales; s.l., sublingual; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.

C. Tratamiento antiemético combinado

Existen varias pautas antieméticas eficaces, pero su diseño debe basarse en dos principios generales:

- Las combinaciones de antieméticos son más eficaces que los fármacos en solitario.
- El tratamiento preventivo y la administración pautada son más eficaces que el tratamiento reactivo para evitar la aparición inicial de náuseas y vómitos en el tratamiento, y para tratar las posibles náuseas y vómitos tardíos en los días siguientes al mismo.

En la tabla 26-7 se muestran ejemplos de pautas antieméticas que pueden usarse cuando la quimioterapia tiene una acción emética elevada, moderada y baja.

D. Intervenciones no farmacológicas

Los pacientes con probabilidades de sufrir náuseas y vómitos anticipatorios relacionados con la quimioterapia, o que ya los han sufrido, pueden beneficiarse del uso de intervenciones no farmacológicas, además de los fármacos que se les administran. El uso de la acupuntura, la digitopresión, la imaginación guiada, la musicoterapia y la relajación muscular progresiva suele ser eficaz para evitar la aparición de náuseas y vómitos. Muchos de estos métodos son formas de distracción que ayudan al paciente a mantener una sensación de control sobre los efectos de su tratamiento. Los datos disponibles sobre los masajes, la hipnosis, el ejercicio físico y la estimulación acústica con dispositivos en la muñeca son insuficientes, y se necesitan más estudios para poder apoyar su uso como intervenciones. Con la creciente atención depositada en los tratamientos complementarios, se espera que un mayor número de estudios clínicos permita determinar su valor en la atención de los pacientes. Los pacientes que presentan náuseas y vómitos leves, o incluso si no los presentan en el primer tratamiento de quimioterapia, suelen asegurar que también es útil mantener una actitud positiva. Los pacientes también pueden prepararse para los tratamientos de quimioterapia consumiendo alimentos que no tengan olores fuertes ni sabores especiados. Los

líquidos claros, los alimentos a temperatura ambiente y las bebidas carbónicas suelen ser buenas sugerencias. Tras la quimioterapia, es menos probable la aparición de náuseas y vómitos si se realizan comidas menos copiosas y más frecuentes.

TABLA 26-7 Ejemplos de pautas de prevención antiemética y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

Nivel I: pacientes tratados con un fármaco poco emetógeno

Dexametasona, 8-10 mg v.o./i.v. antes de la quimioterapia

con o sin

Proclorperazina, 10 mg v.o. antes de la quimioterapia, después 10 mg v.o. cada 4-6 h cuando es necesario, *o*

Lorazepam, 1 mg v.o. cada 4-6 h cuando es necesario, *o ambos*

Nivel II: pacientes tratados con un fármaco moderadamente emetógeno o poco emetógeno que no han mostrado respuesta o ausencia de tolerancia a al menos dos pautas del nivel I

Aprepitant*, 125 mg v.o. antes de la quimioterapia el día 1, luego 80 mg v.o. al día los días 2 y 3, *y*

Palonosetrón**, 0,25 mg i.v. antes de la quimioterapia, *y*

Dexametasona, 10-12 mg i.v./v.o. antes de la quimioterapia, luego 8 mg/día v.o. los días 2-4

con o sin

Lorazepam, 1 mg v.o. o i.v. antes de la quimioterapia cada 4-6 h cuando es necesario, *o*

Proclorperazina, 10 mg v.o. cada 4-6 h cuando es necesario, *o ambos*

Nivel III: pacientes tratados con un fármaco muy emetógeno o pacientes tratados con dos o más fármacos moderadamente emetógenos o pacientes sin resultados con una pauta de nivel II

Aprepitant*, 125 mg v.o. antes de la quimioterapia el día 1, luego 80 mg v.o. al día los días 2 y 3, *y*

Palonosetrón***, 0,25 mg i.v. antes de la quimioterapia, *y*

Dexametasona, 10-12 mg v.o./i.v. antes de la quimioterapia, luego 8 mg v.o. los días 2-4, *y*

Lorazepam, 1 mg v.o. o i.v. antes de la quimioterapia, después cada 4-6 h cuando es necesario

Además, para las náuseas y vómitos tardíos:

Metoclopramida, 40 mg v.o. cada 6 h × 4 días, *con*

Dexametasona, 4 mg v.o. cada 6 h × 3 días, luego 4 mg v.o. cada 12 h × 1 día (si no se ha administrado ya con aprepitant)

Administrar antieméticos 20-30 min antes de la quimioterapia cuando se utiliza la vía i.v. y 1 h antes de la misma cuando se utiliza la v.o. Administrada de este modo, la medicación oral suele ser tan eficaz como la misma medicación i.v., y el coste es muy inferior

i.v., intravenosa; v.o., vía oral

*De forma alternativa, puede administrarse fosaprepitant (115 mg i.v. el día 1) seguido de aprepitant (80 mg v.o. los días 2 y 3).

**Alternativas (5-HT_3): ondansetrón (16-24 mg i.v. × 1) antes de la quimioterapia *o* dolasetrón (100 mg v.o.) o granisetrón (1 mg v.o. o i.v.) antes de la quimioterapia.

***Alternativas (antagonistas de 5-HT_3): ondansetrón (32 mg i.v.) antes de la quimioterapia; dolasetrón (100 mg v.o.) o granisetrón (1 mg v.o. o i.v.) antes de la quimioterapia.

E. Fitoterapia: jengibre

Se han realizado recomendaciones, con fundamentos anecdóticos, sobre el uso del jengibre para ayudar a evitar o a reducir al mínimo las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. El número de estudios controlados y aleatorizados para evaluar el jengibre como una intervención en esta población de pacientes es escaso. Los primeros estudios muestran seguridad y escasa toxicidad; por tanto, puede considerarse su uso, aunque no se haya establecido el beneficio real y siga habiendo confusión respecto a las dosis y las pautas.

III. OTRAS COMPLICACIONES A CORTO PLAZO RELACIONADAS CON LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

A. Estomatitis y otras complicaciones bucales

La mucosa bucal es muy sensible a los efectos de la quimioterapia y la radioterapia debido a su rápido crecimiento y a la velocidad de recambio celular. La radioterapia afecta también a la producción de saliva, y puede aumentar las complicaciones bucales debido a una consiguiente reducción del efecto protector de la misma. Es esencial tratar de un modo eficaz las complicaciones bucales, porque los pacientes pueden presentar molestias considerables o infecciones secundarias debido a la pérdida de integridad de la mucosa bucal. La probabilidad de que aparezca estomatitis a causa de un fármaco depende del fármaco, de la dosis y de la pauta de administración. En el caso de los antimetabolitos, es más probable que se produzca estomatitis cuando la administración es continua, en lugar de intermitente.

1. Los **antineoplásicos específicos que pueden causar estomatitis** son:
   - Antimetabolitos: metotrexato, fluorouracilo (en particular, la infusión continua), capecitabina, citarabina, irinotecán.
   - Antibióticos antitumorales: doxorubicina, idarubicina, dactinomicina, mitomicina, bleomicina.
   - Alcaloides de plantas: vincristina, vinblastina, vinorelbina.
   - Taxanos: docetaxel, paclitaxel.
   - Alquilantes: dosis elevadas de busulfano, ciclofosfamida.
   - Biológicos: interleucinas, tratamiento con células citolíticas activadas por linfocinas.
2. **Prevención y detección precoz.** Si se prevé la aparición de complicaciones bucales, es importante que el paciente siga un buen programa de higiene bucal antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la consulta odontológica a todos los pacientes de riesgo, y particularmente en determinados grupos de pacientes, entre ellos los que presentan un trasplante de médula ósea, leucemia o tumores malignos de cabeza y cuello. El mantenimiento de una buena nutrición y la higiene dental también son medidas importantes de prevención. El enjuague bucal de elección es la solución salina normal. Si el paciente lo prefiere, pueden usarse otros enjuagues como el bicarbonato sódico o los enjuagues sin alcohol, pero *no* deben utilizarse la clorhexidina ni el peróxido de hidrógeno. En los pacientes tratados con fluorouracilo en bolo se recomienda realizar crioterapia bucal, que consiste en mantener trozos de hielo en la boca, empezando 5 min antes de la administración del bolo de

fluorouracilo y durante 30 min después de la administración del fármaco. Esta intervención es eficaz sólo para la administración en bolo, y no debe realizarse cuando también se administra oxaliplatino, debido a la posibilidad de aumentar la neurotoxicidad aguda. Deben incorporarse a la exploración física evaluaciones bucales sistemáticas a intervalos regulares. Hay que prestar especial atención a la lengua, las encías, la mucosa bucal, el paladar blando y los labios. También es importante evaluar la presencia de dolor o inflamación, la capacidad funcional para deglutir y cualquier efecto que se produzca sobre la alimentación.

3. **Tratamiento de las complicaciones bucales.** Aunque el objetivo principal es la prevención, una vez que aparecen las complicaciones bucales, el centro de la atención debe desplazarse a la continuación de la higiene bucal y el tratamiento de los síntomas. Los prepardos usados para los cuidados bucales se clasifican según su función: de limpieza, lubricantes, analgésicos y preventivos. No se recomienda el uso de los enjuagues bucales comercializados y las torundas de glicerina con limón por sus efectos irritantes y desecantes. Si aparecen úlceras dolorosas, el mejor alivio tópico se obtiene mediante analgésicos tópicos como Ulcerease® (enjuague bucal anestésico) o lidocaína. Los enjuagues bucales analgésicos compuestos, como los «enjuagues mágicos» integrados por varios componentes como la lidocaína, la difenhidramina, antiácidos y/o bicarbonato sódico, pueden ser útiles, pero no existen datos evidentes de sus efectos beneficiosos. Si los analgésicos tópicos no son eficaces, deberán aplicarse medidas de control del dolor sistémico como los opioides por vía oral o parenteral.
4. La **xerostomía** que aparece tras la radioterapia de la zona bucal puede necesitar tratamiento con saliva artificial. También puede ser útil la administración de pilocarpina (5-10 mg v.o. dos veces al día antes de las comidas). Antes de iniciar la radioterapia de la zona de la cabeza y el cuello, es necesario realizar una consulta odontológica para evaluar la higiene bucal, el estado o la reparación de las piezas dentales, y la salud gingival. La amifostina es un protector para la xerostomía que puede utilizarse al mismo tiempo que la radioterapia sobre la zona de la cabeza y el cuello.
5. Las **infecciones bucales secundarias** deben tratarse pronto y de la forma más precisa posible. Las infecciones micóticas pueden tratarse con suspensión de nistatina, pastillas de clotrimazol para chupar o fluconazol por vía oral. Tras la quimioterapia, pueden reactivarse las infecciones víricas, que suelen tratarse con aciclovir por vía oral o intravenosa. No está muy claro el beneficio del uso profiláctico de los antivíricos y los antimicóticos; sin embargo, en pacientes con antecedentes de úlceras bucales o valores serológicos positivos para el virus del herpes simple, puede ser beneficioso administrar aciclovir de forma profiláctica.

Hay que aconsejar a los pacientes con dentaduras postizas que se las quiten durante el período siguiente a la quimioterapia, cuando tienen riesgo de infección, salvo a las horas de las comidas. Además, las dentaduras deberán lavarse antes de usarlas. Aunque la retirada de las dentaduras

puede afectar a la autoestima del paciente, la irritación que pueden causar es una posible fuente de inflamación, ulceración e infección secundaria.

B. Astenia

La astenia relacionada con el tratamiento oncológico se ha convertido en un efecto secundario del tratamiento cada vez más documentado, y puede llegar a ser el que más afecte a los pacientes. Se ha calculado que se observa en el 80-100 % de los casos. Esta astenia relacionada con el tratamiento oncológico es una sensación subjetiva de cansancio desproporcionada para el grado de esfuerzo físico realizado. Este síntoma suele afectar a las actividades de la vida diaria del paciente, integrando una serie de síntomas que, si no se tratan, pueden debilitar al paciente. Cualquier quimioterapia o bioterapia puede causar astenia y habrá que realizar pruebas de detección a todos los pacientes para identificar los posibles factores etiológicos y aplicar el tratamiento adecuado.

1. Entre las **intervenciones** recomendadas para el cansancio se encuentran el ejercicio físico, la educación, la conservación de la energía y el control de la actividad, medidas para optimizar la calidad del sueño, los masajes y terapias como la relajación y el tacto terapéutico. El ejercicio físico es el que ha mostrado con la mayor evidencia de que se trata de una intervención para la astenia. Las intervenciones en este ámbito deben personalizarse y basarse en la enfermedad y el tratamiento específicos del paciente. El tratamiento médico puede tener cierta utilidad, en particular los psicoestimulantes como el metilfenidato y el modafinilo, así como los anti-depresivos, en caso de que la depresión sea un factor etiológico. Aunque los estimulantes de la eritropoyesis deben usarse con precaución, pueden tener algún efecto beneficioso sobre el cansancio asociado a la anemia.

C. Diarrea

Entre las numerosas causas de diarrea en los pacientes oncológicos se encuentran la quimioterapia, la radioterapia, el propio cáncer, los fármacos, los alimentos complementarios y la ansiedad. La quimioterapia puede causar diarrea osmótica o secretora, y suele asociarse a la destrucción de células epiteliales del tubo digestivo en división activa. La diarrea secretora también puede deberse a causas infecciosas (p. ej., *Clostridium difficile* o a otras bacterias causantes de enterocolitis), con o sin neutrocitopenia coincidente. La diarrea prolongada puede provocar malestar, desequilibrios electrolíticos graves y deshidratación, alteración de la vida social y una calidad de vida deficiente. En el pasado se prestaba poca atención a la evaluación y el tratamiento precoces de la diarrea, pero con el uso cada vez mayor de fármacos como el irinotecán, la observación de problemas graves y mortales ha destacado la importancia de este efecto secundario. Específicamente, el paciente anciano puede tener un mayor riesgo de sufrir diarrea relacionada con el tratamiento y puede necesitar una vigilancia más rigurosa.

1. La **quimioterapia** y las **sustancias biológicas** pueden contribuir a la aparición de diarrea; entre ellos suelen encontrarse los antimetabolitos como el fluorouracilo, la capecitabina, el metotrexato, la citarabina y el irinotecán. También pueden causar diarrea otros fármacos como la dactinomicina, la hidroxiurea, la idarubicina, las nitrosoureas y el paclitaxel. La diarrea que

aparece durante el tratamiento con fluorouracilo o irinotecán es un signo de toxicidad que debe controlarse rigurosamente, ya que puede aumentar con rapidez hasta un punto de gravedad que obliga a la interrupción del fármaco. También se ha observado la aparición de diarrea con el interferón α y la interleucina 2, así como con tratamientos orales dirigidos a pequeñas dianas moleculares, como el lapatinib, el erlotinib, el sorafenib y el sunitinib; la diarrea puede ser un problema, pero puede tratarse con la información y la formación adecuadas. Las pautas de quimioterapia en dosis elevadas que se utilizan en los trasplantes de células madre también pueden asociarse a diarrea importante, que puede ser consecuencia de una enfermedad injerto contra huésped aguda.

2. La **valoración** de un paciente que sufre diarrea debe iniciarse con una anamnesis basal de los patrones de eliminación habituales, el patrón de los síntomas y los fármacos coincidentes. Si está indicado, la duración de la diarrea y la frecuencia de las deposiciones se registrarán en un diario. En la exploración física puede observarse dolor con la palpación abdominal, signos de deshidratación y alteración de la integridad de la piel perianal o alrededor del estoma. Pueden solicitarse datos analíticos para evaluar la bioquímica sérica y el hemograma completo, así como muestras de heces para detectar la presencia de la toxina de *C. difficile* y otras enterobacterias.
3. El **control** de la diarrea relacionada con el tratamiento suele ser sintomático y necesitará escasa o ninguna alteración del tratamiento oncológico. Los fármacos que disminuyen la movilidad intestinal no deben usarse durante más de 24 h, salvo que se hayan descartado infecciones importantes. Si no existen inflamación e infección evidentes, la mayoría de los pacientes debe recibir un tratamiento inespecífico para la diarrea, con opioides (loperamida, difenoxilato y codeína), anticolinérgicos (atropina y escopolamina) o ambos. La octreotida suele ser eficaz para controlar la diarrea asociada a la quimioterapia, así como la asociada al síndrome carcinoide. En la tabla 26-8 se muestran los fármacos habituales para tratar la diarrea. Las medidas no farmacológicas que también pueden contribuir a la prevención y el tratamiento de la diarrea son la dieta con escasos residuos y el aumento del aporte de líquidos. Si la diarrea es importante, habrá que recurrir a la hidratación intravenosa para evitar una hipovolemia grave, alteraciones electrolíticas y el shock. En los pacientes con diarrea intensa asociada al irinotecán, se recomienda el tratamiento antibiótico, como el ciprofloxacino, debido a la elevada incidencia de una contribución infecciosa a los problemas digestivos, que puede incluir un íleo funcional.

TABLA 26-8 Estrategias de tratamiento farmacológico para la diarrea

Fármaco	Comentarios
Caolín pectina	30-60 ml v.o. tras cada deposición líquida
Loperamida	Dos cápsulas (4 mg) v.o. cada 4 h inicialmente, luego añadir 1 cápsula (2 mg) tras cada deposición líquida; no deben superarse las 16 cápsulas al día
Clorhidrato de difenoxilato con sulfato de atropina	1-2 comprimidos v.o. cada 4 h; no deben superarse los ocho comprimidos al día; pueden aparecer efectos anticolinérgicos debidos a la atropina
Atropina	Se usa en la diarrea colinérgica de aparición temprana (irinotecán), 0,25-1 mg v.o. o s.c.
Octreotida	Puede ser útil en la diarrea causada por el fluorouracilo; dosis inicial: 0,05-0,1 mg s.c. dos veces al día; puede aumentarse a 1,8 mg/día en la diarrea que no responde al tratamiento El acetato de octreotida de liberación prolongada está indicado en los tumores carcinoides y los VIPomas. Fármaco de liberación lenta que se pauta a 20-30 mg cada 4 semanas

s.c., subcutánea; VIPoma, tumor que produce péptido intestinal vasoactivo; v.o., vía oral.

D. Estreñimiento

En los pacientes cuyo cáncer ha causado debilidad o inmovilidad, o en aquellos que necesitan tratamiento analgésico con opioides, el estreñimiento puede llegar a ser un problema particular. También puede aparecer en pacientes que han sido tratados con antineoplásicos neurotóxicos, entre ellos los alcaloides de la vinca, el etopósido y el cisplatino, cada uno de los cuales puede causar disfunción autónoma (vegetativa). La disminución de la movilidad intestinal por afectación intraabdominal de la enfermedad, hipercalcemia, deshidratación y uso de antieméticos también puede contribuir al estreñimiento. El estreñimiento crónico en los pacientes oncológicos es un problema más fácil de prevenir que de tratar. Una dieta con abundante fibra, fruta y verduras frescas, así como el aporte adecuado de líquidos pueden ayudar a reducir al mínimo el estreñimiento. Los pacientes que empezaron con analgésicos opioides también deben iniciar un tratamiento intestinal, primero con ablandadores de heces suaves y laxantes formadores de volumen, y a continuación con estimulantes o laxantes osmóticos, si la pauta más suave no es eficaz. La metilnaltrexona es un nuevo fármaco cuyo uso se ha autorizado para tratar el estreñimiento causado por opioides, y tiene un claro beneficio basado en la evidencia. Un ejemplo de pauta intestinal para un paciente con riesgo de sufrir estreñimiento sería:

1. Docusato sódico: 100 mg dos veces al día, en solitario o con casantranol, una cápsula dos veces al día.
2. Si no hay deposiciones se añadirá:
   - **a.** Sena a la hora de acostarse (la dosis varía según la preparación) *o*
   - **b.** Leche de magnesia: 30 ml a la hora de acostarse

3. Si no hay deposiciones puede añadirse:
   a. Bisacodilo: 1 a 3 comprimidos o un supositorio de 10 mg al acostarse, *o*
   b. Lactulosa: 1 a 4 cucharadas al día *o*
   c. Polietilenglicol: 17 g/día.

4. Otras alternativas más agresivas, si no existe impactación fecal, son:
   a. Enema de fosfato de sodio.
   b. Una botella de citrato de magnesio.
   c. Enema con agua del grifo.

E. Alteración del estado nutritivo

Durante la enfermedad y el tratamiento, los pacientes oncológicos suelen presentar una pérdida progresiva del apetito y, en ocasiones, una desnutrición grave. La desnutrición puede deberse a un efecto secundario del tratamiento o a un efecto directo del cáncer (p. ej., obstrucción intestinal o hepática, o metástasis cerebrales). Los efectos resultantes de la desnutrición son una peor respuesta al tratamiento, una mayor incidencia de infecciones y un empeoramiento general del bienestar del paciente. Muchas veces, uno de los signos iniciales que conduce al diagnóstico de cáncer es la pérdida de peso; por tanto, lo más probable es que el paciente ya esté sufriendo alguna alteración del estado nutritivo. Se documenta la existencia de desnutrición en el 50-80 % de los pacientes con enfermedad avanzada. El tratamiento nutritivo del paciente oncológico consiste en la intervención precoz con un equipo de soporte multidisciplinario.

1. **Efectos de la quimioterapia y la radioterapia sobre la nutrición.** La quimioterapia tiene un efecto importante sobre el estado nutritivo del paciente debido a la agresión directa sobre el tubo digestivo. Entre los efectos digestivos, se encuentran: anorexia, náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, estomatitis, esofagitis, colitis, estreñimiento y diarrea. No sólo son los efectos de naturaleza fisiológica, sino que el efecto psicológico añadido de la enfermedad y el tratamiento también pueden causar ansiedad y depresión, que pueden contribuir a la ausencia de interés por la comida. Es probable que cualquier paciente tratado al mismo tiempo con quimioterapia y radioterapia sobre cabeza/cuello o de las vías aerodigestivas presente dificultad para deglutir, falta de apetito y aporte nutricional inadecuado. Son pacientes de riesgo elevado, que necesitan una valoración precoz por un dietista e intervenciones proactivas, entre ellas la consideración de colocar una sonda de alimentación.
2. **Valoración nutricional.** Al principio del tratamiento del paciente, el equipo sanitario deberá completar una valoración nutricional exhaustiva, en la que se incluirá la anamnesis de la dieta, el aporte de nutrientes, las medidas antropométricas (talla, peso y grosor del pliegue cutáneo de la circunferencia a mitad del brazo, si es posible), pruebas analíticas para detectar la presencia de anemia, albúmina sérica y prealbúmina, y una evaluación de la actividad y del estado funcional. Una buena valoración nutricional puede ayudar a identificar qué pacientes tienen riesgo de sufrir desnutrición o pueden ser propensos a presentar problemas durante la evolución de la enfermedad y el tratamiento.

3. **Intervención nutricional.** La intervención nutricional debe contemplarse durante la valoración inicial y durante el seguimiento del paciente. Las situaciones que justifican la intervención en este ámbito son la pérdida ponderal involuntaria (más del 10 % en los últimos 6 meses, especialmente si se combina con debilidad y cansancio), los antecedentes de estrés fisiológico reciente, una concentración de albúmina sérica inferior a 3,2 g/dl o una afectación inmunitaria grave. Los profesionales de enfermería, los dietistas e incluso los familiares pueden identificar dichos problemas, y pueden ser los primeros en actuar para promover el aumento de peso. Algunos ejemplos de métodos para ayudar a aumentar el peso son los cambios en la dieta, el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos, la estomatitis y otros efectos digestivos de la quimioterapia, así como los complementos nutritivos. En la bibliografía se recomienda el asesoramiento personal sobre la dieta como una intervención eficaz.
   a. **Complementos nutritivos.** Existen diversos complementos nutritivos comercializados para su uso por vía oral. Uno de sus beneficios es que son una forma concentrada de proteínas y calorías, y entre los inconvenientes se encuentran el sabor poco apetecible y el coste elevado para el consumidor. Algunos pacientes y sus familias pueden preparar algunos complementos creativos con elevado contenido en proteínas y calorías, usando para ello recursos caseros con algunas sugerencias del equipo sanitario.
   b. **Alimentación por sonda.** La nutrición enteral mediante sondas nasogástricas, de gastrostomía o de yeyunostomía puede ser una alternativa cuando la alimentación por vía oral no es factible. La alimentación enteral es la vía recomendada cuando el tubo digestivo funciona. Entre las ventajas se encuentran el menor coste y el menor número de complicaciones que con la alimentación parenteral, así como el mantenimiento de la función digestiva. Estos tubos y sondas para alimentación necesitan ciertos cuidados y mantenimiento, por lo que los pacientes y los familiares deben conocer las opciones disponibles para la alimentación.
   c. **Nutrición parenteral total.** La nutrición parenteral debe tenerse en cuenta en los pacientes en quienes el tubo digestivo no funciona o en los que se prevé la necesidad de una nutrición complementaria durante un breve período. Los pacientes que reciben nutrición parenteral total (NPT) suelen requerir la inserción de un catéter venoso central que puede causar otras complicaciones yatrógenas, como neumotórax, trombosis venosa e infecciones asociadas al catéter. En numerosas situaciones, la NPT utilizada en el paciente oncológico aumenta la morbilidad, especialmente por infección, sin mejorar la supervivencia. Por tanto, es un método con consecuencias económicas, éticas y médicas considerables que deberán evaluarse en el marco del pronóstico general del paciente.
4. **Intervenciones farmacológicas.** La estimulación farmacológica del apetito se ha convertido en un aspecto de reciente interés. Los datos actuales apoyan el

uso de los corticoesteroides y los progestágenos, uno de los cuales es la suspensión oral de acetato de megestrol en dosis de 800 mg/día (20 ml/día).

F. Neurotoxicidad

La incidencia de neurotoxicidad asociada a la quimioterapia está aumentando, posiblemente a causa del mayor uso de dosis elevadas de quimioterapia y de nuevos fármacos que causan neurotoxicidad cuando se usan en combinación. En muchos casos, la detección precoz y el tratamiento (reducción de la dosis o interrupción del fármaco) de la neurotoxicidad permiten revertir los síntomas. Los síntomas neurotóxicos pueden manifestarse en forma de alteración del nivel de consciencia o coma, disfunción cerebelosa, ototoxicidad o neuropatía periférica, que puede ser temporal pero que puede causar cambios importantes en la capacidad funcional si persisten como efecto prolongado o crónico. También es importante valorar la función renal, porque una función renal deficiente puede disminuir la eliminación del antineoplásico, con lo que aumenta la neurotoxicidad.

1. Los **antineoplásicos** y las **sustancias biológicas** con acción neurotóxica documentada son la citarabina en dosis elevadas, el metotrexato en dosis elevadas, la vincristina, la vinblastina, la vinorelbina, la ifosfamida, el cisplatino, el carboplatino, el oxaliplatino, el paclitaxel, el docetaxel, la ixabepilona, la procarbazina, el bortezomib, la talidomida, la interleucina 2 y los interferones.
2. En la **prevención** y la **detección precoz** de la neurotoxicidad está la clave para la prevención de la lesión neurológica permanente. La valoración de los síntomas de neurotoxicidad debe documentarse de forma sistemática. En determinadas pautas terapéuticas, la alteración de la secuencia de fármacos puede disminuir considerablemente los síntomas.
3. **Tratamiento.** Está estudiándose el tratamiento de la neurotoxicidad periférica para ralentizar, detener y revertir la neuropatía. La reducción de la dosis del posible fármaco causante puede estar justificada, en particular con los inhibidores de microtúbulos y las epotilonas, según el grado y la duración de la neuropatía. Existen pocos datos que apoyen las intervenciones específicas en la neuropatía periférica. De forma anecdótica, pueden usarse las vitaminas del complejo B como la piridoxina o vitamina B_6 (100 mg dos veces al día) para reducir al mínimo la neuropatía periférica. La glutamina, los anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina o carbamazepina) o los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) se han estudiado en ensayos clínicos de fase II, y puede valorarse su utilización. También pueden ser eficaces los opiodes y los analgésicos tópicos. Las intervenciones no farmacológicas convencionales que han demostrado cierta eficacia son el ejercicio físico, la fisioterapia, los masajes y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. La seguridad del paciente es esencial, por lo que se recomienda instruirle sobre el autocuidado.

G. Eritrodisestesia palmoplantar o síndrome manopie

La eritrodisestesia palmoplantar (EPP) ha sido el efecto tóxico acumulativo más frecuente y limitante asociado a la infusión continua de fluorouracilo; sin embargo, ha sido objeto de atención reciente con nuevos antineoplásicos como la

capecitabina y la doxorubicina liposómica, al observarse una elevada incidencia. La EPP es una reacción farmacológica tóxica que se inicia en forma de erupción cutánea en las palmas de las manos y las superficies plantares de los pies. Se ha propuesto que está causada por la extravasación del fármaco en los microcapilares de las manos y los pies, debido a traumatismos diarios locales o por concentración y acumulación en las glándulas sudoríparas de las palmas y las plantas, con la consiguiente lesión tisular. Esta afección depende del tiempo de exposición y se produce con la exposición crónica, prolongada, durante períodos prolongados (más de 3-4 semanas).

Se ha observado que la EPP puede prevenirse o reducirse al mínimo con el enfriamiento regional durante la infusión de doxorubicina liposómica pegilada, manteniendo bloques helados sobre las muñecas y los tobillos del paciente, y consumiendo líquidos helados. Estas intervenciones se mantienen 24 h después de completar la administración de la quimioterapia. En un segundo estudio retrospectivo se observó también un efecto beneficioso del enfriamiento regional durante la infusión de la quimioterapia. Aunque el enfriamiento regional disminuyó la frecuencia y la gravedad de la EPP en los pacientes del grupo sometido a la intervención, no se dispone de datos suficientes que apoyen su uso habitual en la práctica clínica. Por el contrario, esta intervención parece prometedora y puede ser útil por tener un coste mínimo, ser un procedimiento relativamente sencillo y mostrar una buena tolerabilidad. Otras intervenciones preventivas que cuentan con apoyo de algunos estudios o casos publicados son la piridoxina, los corticoesteroides orales, el tratamiento complementario con el cuidado tópico de las heridas y la formación de los pacientes.

1. Entre los **antineoplásicos** que pueden causar EPP se encuentran el fluorouracilo (principalmente en infusión continua), la capecitabina, la doxorubicina y la doxorubicina encapsulada en liposomas.
2. Entre las **manifestaciones clínicas** de la EPP destacan: hormigueo, entumecimiento, dolor, sequedad, eritema, inflamación, exantema, formación de ampollas, y prurito de manos y pies. Conocer la posibilidad de que aparezca la EPP y realizar una valoración precoz son elementos obligados para ajustar las dosis o interrumpir el tratamiento.
3. El **tratamiento de la EPP** y el tratamiento sintomático se realizan tras la identificación rápida de los síntomas. En la tabla 26-9 se muestra la escala de gradación de la EPP. Ante la aparición del primer signo de EPP hay que interrumpir la administración del fármaco, aumentar el intervalo entre las dosis o reducir la dosis del fármaco. Si se identifica como toxicidad de grado 2, los síntomas suelen mejorar unos días después de la interrupción del fármaco. Si no se trata, los efectos secundarios de grado 2 pueden progresar rápidamente a grado 3 o 4, lo que requiere una intervención médica más intensa. Según el fármaco utilizado, se dispone de recomendaciones para las modificaciones de las dosis. En situaciones en las que es probable la EPP, debe informarse a los pacientes sobre las medidas de prevención antes de iniciar la administración del fármaco. Se les aconsejará que eviten los zapatos y los anillos muy ajustados, o la presión de fricción repetitiva en las manos o

los pies. Otras medidas de precaución son evitar la presión y el calor excesivos sobre la piel en los 3 a 5 días anteriores al tratamiento, y evitar las duchas y los baños calientes (24 h antes y 72 h después del tratamiento), además de las actividades que provocan fricción, como el ejercicio, durante los 3 a 5 días siguientes al tratamiento. También debe aconsejarse a los pacientes que usen emolientes o cremas con lanolina o petrolato, en abundancia y con frecuencia, y se les indicará que contacten con su médico ante los primeros síntomas de EPP. Si el grado de toxicidad empeora, es importante el tratamiento complementario relacionado con la analgesia y la prevención. Se requieren estudios adicionales para evaluar qué intervenciones son útiles para la EPP y no empeorar la toxicidad cutánea.

TABLA 26-9 Escala de gradación de la eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Eritema o hinchazón indoloros, entumecimiento, disestesias o parestesias, y sensación de hormigueo que no altera las actividades cotidianas	Eritema doloroso con hinchazón que afecta a las actividades cotidianas, ampollas y úlceras de menos de 2 cm de diámetro	Descamación húmeda, ulceración, ampollas y dolor intenso, afecta a las actividades cotidianas, no puede vestir las ropas habituales	Proceso local o difuso que causa complicaciones infecciosas, estado de postración en cama u hospitalización

Basado en los National Cancer Institute of Canada CTG Expanded Common Toxicity Criteria.

H. Reacciones cutáneas

Con la aparición de los antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) y los tratamientos dirigidos a pequeñas dianas moleculares, los efectos tóxicos dermatológicos han llegado a ser importantes para los pacientes y los profesionales de la oncología. Los efectos tóxicos dermatológicos pueden variar en cuanto al tipo, el momento de inicio, la gravedad, la duración y la respuesta a intervenciones terapéuticas. Entre las reacciones pueden encontrarse la sequedad cutánea, los exantemas, el prurito, la formación de ampollas y la descamación. Aunque estas reacciones no suelen alterar el tratamiento, plantean un nuevo desafío al tratamiento sintomático.

1. Los **inhibidores habituales del EGFR y los tratamientos dirigidos a pequeñas dianas moleculares** que se sabe que causan reacción cutánea son el cetuximab, el panitumumab, el erlotinib, el lapatinib, el sunitinib y el sorafenib.
2. Las **manifestaciones clínicas** de las reacciones cutáneas son fundamentalmente un exantema pustuloso-papular de intensidad leve a moderada. El exantema puede causar prurito y cierto malestar, y los pacientes pueden tener problemas para afrontar los cambios en su aspecto y

su imagen corporal. Aunque no suele ser grave, el exantema puede contribuir a la aparición de infecciones secundarias.

3. El **tratamiento de las reacciones cutáneas** a partir de las directrices de consenso hace hincapié en la importancia de utilizar un método interdisciplinar en el que intervengan especialistas en oncología y en dermatología. En cualquier reacción cutánea es importante entender la etiología y los factores agravantes. A medida que se dispone de más información, en el tratamiento complementario son esenciales tanto las opciones terapéuticas como el hecho de evitar determinadas sustancias. Por ejemplo, los fármacos tradicionales para el acné y los retinoides, en realidad pueden aumentar la inflamación y empeorar el exantema, y los geles y lociones que contienen alcohol pueden irritar la piel y empeorar la xerosis. Puede ser útil una estrategia de intervención proactiva, gradual, basada en la intensidad del exantema. Si el exantema está localizado y presenta síntomas mínimos, no se realizará intervención alguna o bien puede utilizarse una crema tópica de hidrocortisona al 1 % o el 2 %, un gel de clindamicina al 1 % o ambas cosas. Se recomienda que un profesional sanitario valore al paciente de nuevo al cabo de unas semanas, o que sea el propio paciente quien comunique si la reacción empeora o no mejora. Si la reacción es moderada, con un exantema más generalizado con algunos síntomas leves como prurito, las opciones pueden ser una crema de clindamicina al 2,5 %, gel de clindamicina al 1 % o crema de pimecrolimús al 1 %, además de doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) o minociclina (100 mg v.o. dos veces al día). Si el exantema continúa empeorando, los síntomas son importantes y afectan al estado funcional del paciente, y existe la posibilidad de que aparezca infección, puede ser necesario añadir corticoesteroides a las intervenciones para la reacción moderada.

Lecturas recomendadas

Eaton LH, Tipton JM. *Putting Evidence into Practice: Improving Oncology Patient Outcomes*. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.

Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller, J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. *Support Care Cancer.* 2010 Jan 19 [Epub ahead of print].

Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med.* 2007;358:2482–2494.

Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *J Clin Oncol.* 2009;25:1–7.

Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12:601–609.

Lorusso P. Toward evidence-based management of dermatologic effects of EGFR inhibitors. *Oncology.* 2009;28:2.

Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth

factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist.* 2007;12:610–621.
Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol.* 2007;18:546–550.
National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis practice guidelines in oncology, Version 1.2010. Retrieved from www.nccn.org
Polovich M, Whitford JM, Olsen, M (Eds). *Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice*. 3rd ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2009.
Schulmeister L. Managing extravasations. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:472–475.
Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13:181–198.
Schulmeister L. Totect™: a new agent for treating anthracycline extravasation. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:387–395.
Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:185–194.
Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, & management. *Clin Adv Hemat Oncol.* 2008;6:455–467.
Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF Nurse Leadership Board. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(suppl):29–35.
Van Gerpen R. Chemotherapy and biotherapy-induced hypersensitivity reactions. *J Infus Nurs.* 2009;32:157–165.
Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14:E10–21.
Von Moos R, Thuerlimann BJ, Aspro M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts. *Eur J Cancer.* 2008;44:781–790.

Etiología, tratamiento y prevención de las infecciones en el paciente oncológico

Thomas J. Walsh y Joan M. Duggan

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes oncológicos con inmunodepresión. Los progresos y avances en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de estas infecciones han mejorado el pronóstico de los pacientes oncológicos, en particular el de los afectados por neoplasias hematológicas malignas. Los puntos esenciales del tratamiento complementario de las enfermedades infecciosas son: identificación de los factores de riesgo que alteran las defensas del hospedador, identificación de los probables patógenos y sus patrones de resistencia en el propio centro, evaluación diagnóstica meticulosa de los pacientes febriles o sintomáticos, e inicio rápido de una pauta antimicrobiana fundamentada que sea activa frente a los microorganismos más probables.

I. ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

A. Consideraciones generales

En el caso de los enfermos oncológicos, las infecciones aparecen por defectos cuantitativos o cualitativos congénitos o adquiridos en los sistemas de defensa del hospedador. Entre estos aspectos se encuentran las células fagocíticas circulantes, la inmunidad celular, las inmunoglobulinas circulantes, el sistema reticuloendotelial, las citocinas endógenas, la integridad de las barreras mucocutáneas y la permeabilidad de las vísceras huecas. Por lo general, estos defectos son consecuencia de numerosas etiologías, entre ellas la neoplasia maligna y su tratamiento. Las alteraciones de estos sistemas de defensa aumentan el riesgo de aparición de infecciones específicas. En la tabla 27-1 se muestra la relación entre la alteración de las defensas del hospedador y las infecciones causadas por patógenos específicos.

B. Células fagocíticas circulantes

Los neutrófilos y los monocitos son células efectoras esenciales del sistema de defensa congénito del hospedador frente a la mayoría de los patógenos bacterianos y micóticos a los que se enfrentan los pacientes con cáncer. La neutrocitopenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500/μl) aumenta el riesgo de infección de forma directamente relacionada con su duración e intensidad. Los pacientes con neutrocitopenia persistente (> 10 días) o con neutrocitopenia intensa (< 100 neutrófilos/μl) tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infecciones bacterianas y micóticas graves. La neutrocitopenia puede aparecer como resultado directo de un

proceso leucémico que infiltra la médula ósea normal con supresión de la mielopoyesis o tras la quimioterapia citotóxica. La aparición de mucositis asociada a la neutropenia causada por la quimioterapia aumenta todavía más el riesgo de infección. La neutrocitopenia se asocia a un mayor riesgo de aparición de infecciones mortales causadas por la microflora bacteriana mucocutánea endógena, así como por especies de *Candida* del tubo digestivo y especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos del medio externo.

C. Inmunidad celular

La alteración de la inmunidad celular puede ser consecuencia del proceso neoplásico primario, como el linfoma de Hodgkin o la tricoleucemia, o a intervenciones terapéuticas, como la administración de corticoesteroides o fludarabina. Aunque esta última puede provocar una intensa depleción de linfocitos CD4 (linfocitos T colaboradores), los corticoesteroides tienen un menor efecto sobre el número absoluto, aunque afectan intensamente a su función. La alteración de la inmunidad celular se asocia a un mayor riesgo de infecciones causadas por patógenos bacterianos intracelulares (p. ej., *Listeria monocytogenes,* especies de *Mycobacterium* y especies de *Salmonella*), numerosos microorganismos micóticos (p. ej., *Pneumocystis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum*) y virus ADN (p. ej., virus de la varicela zóster [VVZ], citomegalovirus [CMV] y virus de Epstein-Barr [VEB]). Dado que los corticoesteroides también afectan a la función de los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos, también puede aparecer una aspergilosis inva-siva en los pacientes tratados con dosis mantenidas y elevadas.

D. Inmunoglobulinas circulantes

En los pacientes con mieloma múltiple o leucemia linfocítica crónica puede aparecer hipogammaglobulinemia o disinmunoglobulinemia. Estos defectos de la inmunidad adquirida se asocian directamente a infecciones producidas por bacterias encapsuladas, sobre todo *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis.*

TABLA 27-1 Relación entre la alteración de las defensas del hospedador y los microorganismos que causan infección en pacientes con cáncer

Alteración de las defensas del hospedador	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Hongos	Virus	Otros patógenos
Neutrocitopenia	Especies de *Staphylococcus* (p. ej., *S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos) Estreptococos α-hemolíticos (p. ej., *Streptococcus mitis*) *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*	*Enterobacteriaceae* (p. ej., *Escherichia coli,* especies de *Klebsiella,* especies de *Enterobacter* *Pseudomonas aeruginosa*)	Especies de *Candida* (p. ej., *C. albicans, C. tropicalis* y *C. glabrata*) Especies de *Aspergillus* *Mucorales* Especies de *Fusarium* Especies de *Scedosporium* Especies de *Trichosporon*	VHS (asociado a mucositis causada por quimioterapia)	
Disminución de la inmunidad celular	Especies de *Nocardia*	*Listeria monocytogenes* Especies de *Salmonella* Especies de *Legionella*	*Pneumocystis* *Cryptococcus neoformans* *Histoplasma capsulatum* Especies de *Coccidioides*	VHS VVZ CMV VEB	Especies de *Mycobacterium* (p. ej., *M. tuberculosis,* complejo *M. avium*) *Toxoplasma gondii* *Strongyloides stercoralis*
Hipogammaglobulinemia, disinmunoglobulinemia o esplenectomizados	*Streptococcus pneumoniae*	*Haemophilus influenzae* *Neisseria meningitidis* *Capnocytophaga canimorsus*	–	–	*Plasmodium falciparum* *Ehrlichia chaffeensis* *Anaplasma phsgocytophilum* *Babesia microti*

Rotura de las barreras mucocutáneas					
Catéteres vasculares	Estafilococos coagulasa-negativos *S. aureus*	*P. aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* *Stenotrophomonas maltophilia*	Especies de *Candida**	–	–
Mucositis del tubo digestivo	Estreptococos α-hemolíticos (p. ej., *S. mitis*) Especies de *Enterococcus* *Clostridium septicum*	*E. coli* Especies de *Klebsiella* Especies de *Enterobacter* *P. aeruginosa*	Especies de *Candida*	–	–
Heridas posquirúrgicas	Estafilococos coagulasa-negativos *S. aureus* Estreptococos del grupo A	*Enterobacteriaceae*	–	–	–
Sondas de vías urinarias	Especies de *Enterococcus*	*Enterobacteriaceae* *P. aeruginosa*	–	–	–
Obstrucción de vísceras huecas	Microflora bacteriana genitourinaria, digestiva y respiratoria aerobia y anaerobia	Microflora bacteriana genitourinaria, digestiva y respiratoria aerobia y anaerobia	–	–	–

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela zóster.
* Se cree que la puerta de entrada de especies de *Candida* en la mayoría de los pacientes neutrocitopénicos es el tubo digestivo.

E. Sistema reticuloendotelial

Las alteraciones del sistema reticuloendotelial suelen producirse a causa de una esplenectomía. El bazo cumple importantes funciones, entre ellas la de actuar como filtro mecánico para eliminar patógenos bacterianos opsonizados o no opsonizados, así como de entorno para la producción de inmunoglobulinas. En los pacientes esplenectomizados existe un mayor riesgo de aparición de infecciones fulminantes causadas por *S. pneumoniae, H. influenzae, Capnocytophaga canimorsus, Babesia microti, Ehrlichia chaffeensis, Anaplasma phagocytophilum* y *Plasmodium falciparum.*

F. Citocinas y quimiocinas endógenas

Un elaborado sistema de citocinas y quimiocinas inmunorreguladoras dirigen las células efectoras de los sistemas de defensa innatos del hospedador. Estas moléculas actúan a través de un sistema intrincado de receptores de superficie celular. El uso cada vez mayor de anticuerpos monoclonales para inhibir moléculas inmunorreguladoras y sus receptores ha producido nuevas formas de inmunosupresión. Es el caso del infliximab, que se une al factor de necrosis tumoral α (TNF-α), y se asocia a un mayor riesgo de tuberculosis e histoplasmosis.

G. Barreras mucocutáneas intactas

La quimioterapia antineoplásica, en particular las pautas que contienen citarabina, metotrexato en dosis elevadas y etopósido, puede alterar gravemente las mucosas, produciéndose la translocación de patógenos bacterianos y micóticos endógenos, como *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y especies de *Candida*, del tracto intestinal, o *Streptococcus mitis,* de la cavidad bucal. Los catéteres vasculares rompen las barreras cutáneas normales y proporcionan un conducto para que los estafilococos se introduzcan en el torrente circulatorio.

La microflora bacteriana normal contribuye además a la defensa de las mucosas del hospedador al suprimir el crecimiento de más microorganismos patógenos. El uso de antibacterianos de amplio espectro puede reducir la microflora bacteriana normal y permite que microorganismos más resistentes llenen el hueco en las

superficies mucosas. La microflora gastrointestinal normal también protege de la aparición de colitis por *Clostridium difficile.* En múltiples estudios se ha observado que el uso previo de antibióticos de amplio espectro es el factor predictivo más sólido de la aparición de colitis por *C. difficile.*

H. Obstrucción de vísceras huecas

Los tumores sólidos o neoplasias malignas linfoides que obstruyen las vías respiratorias superiores e inferiores, las vías biliares, los intestinos y las vías urinarias provocan la acumulación de bacterias que normalmente son eliminadas por estas estructuras. Las obstrucciones de las vías respiratorias superiores pueden causar sinusitis, y las de las vías respiratorias inferiores, neumonía postobstructiva causada por la microflora respiratoria, incluidos anaerobios. Las obstrucciones de las vías biliares y del tubo digestivo pueden causar bacteriemia polimicrobiana y colangitis ascendente. En cambio, la obstrucción de las vías urinarias se asocia con más frecuencia a bacteriemia por gramnegativos aerobios.

II. DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

A. Generalidades

La valoración inicial de una posible infección en un paciente oncológico comprende una anamnesis detallada que evalúe los riesgos y los síntomas, una exploración física que valore la estabilidad hemodinámica y la localización de los síntomas, y una evaluación analítica diagnóstica rápida. Como los síntomas y signos iniciales de infección están atenuados en los pacientes inmunosuprimidos, es importante prestar atención a los detalles sutiles de la anamnesis y de la exploración física. Cualquier manifestación clínica que sugiera una infección en un paciente inmunosuprimido con cáncer es una indicación inmediata para la administración de antibióticos de amplio espectro. Por ejemplo, la presencia de dolor abdominal localizado en un paciente neutrocitopénico afebril debe conllevar el inicio rápido de un tratamiento antibacteriano empírico. La valoración clínica de los enfermos de cáncer inmunosuprimidos y febriles debe tratar de localizar el posible origen de la infección. La localización clínica ayuda a dirigir el tratamiento para los probables patógenos.

B. Anamnesis

La anamnesis se dirige a determinar qué factores de riesgo de infección existen y dónde se localizan los síntomas. Los pacientes inmunosuprimidos pueden mostrar síntomas mínimos. La infección establecida puede manifestarse tan sólo con fiebre y malestar. Las manifestaciones iniciales de neumonía en un paciente neutrocitopénico pueden ser sólo disnea leve o tos. Hay que investigar cualquier antecedente de dolor localizado.

En los pacientes neutrocitopénicos, una posible infección es una urgencia médica. Entender las deficiencias inmunitarias actuales del paciente nos ayudará a orientar el tratamiento.

1. **Tratamiento oncológico.** Conocer y comprender el proceso neoplásico subyacente y el tratamiento actuales ayudará a valorar el estado inmunitario de un paciente.
   a. **Quimioterapia y bioterapia.** Muchos antineoplásicos usados

habitualmente son citotóxicos y causan linfocitopenia o neutrocitopenia (o ambas) importantes. La duración, intensidad y tipo de mielosupresión pueden estar relacionados con el tipo de antineoplásico, la duración de la exposición al fármaco y el grado subyacente de mielodepresión.

(1) Neutrocitopenia. Los alquilantes, las antraciclinas, la citarabina, el metotrexato, el carboplatino, el busulfano, el 5-fluorouracilo y las nitrosoureas son ejemplos de fármacos que suelen causar neutrocitopenia dependiente de la dosis, según el protocolo.

(2) Supresión de CD4 y CD8 (supresión de la inmunidad celular). Los siguientes antineoplásicos pueden causar una supresión prolongada del brazo de la inmunidad celular formado por linfocitos T colaboradores/supresores:

- Alemtuzumab: la mediana de duración de la linfocitopenia es de 28 días.
- Corticoesteroides: puede observarse una supresión grave de la función de los linfocitos T con una dosis igual o superior a 15 mg de prednisona al día durante 1 mes o más.
- Análogos de las purinas (cladribina, fludarabina y pentostatina): pueden causar una reducción del recuento de CD4 a cifras de 200 o inferiores durante varios días tras el tratamiento.

(3) Supresión de la función de los linfocitos B (alteración de la inmunidad humoral). Los siguientes antineoplásicos y fármacos biológicos pueden causar la supresión de la producción de anticuerpos por los linfocitos B:

- Alquilantes (ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán).
- Corticoesteroides: la utilización de más de 40 mg/día de equivalente de prednisona puede disminuir la producción de anticuerpos.
- Metotrexato.
- Rituximab.

(4) Supresión de citocinas. El infliximab, el adalimumab y el etanercept pueden usarse en enfermedades autoinmunitarias o en la enfermedad injerto contra hospedador en receptores de trasplante de hemocitoblastos. Estos fármacos alteran la respuesta del TNF-α, con un mayor riesgo de infección como la tuberculosis, la histoplasmosis y la aspergilosis.

2. Tipo de neoplasia maligna

a. Tumores sólidos. Estas neoplasias malignas pueden causar una importante obstrucción en los tejidos afectados, que produce una infección más allá de la obstrucción. Por ejemplo, las neumonías postobstructivas son frecuentes en los pacientes con carcinomas broncogénicos. Los carcinomas de colon pueden causar obstrucción y perforación, y pueden estimular la aparición de abscesos diverticulares. La necrosis tisular secundaria a neoplasias malignas también puede crear una zona de posible secuestro que puede llegar a infectarse durante un

episodio de bacteriemia o por la translocación de bacterias desde una zona normalmente no estéril a una estéril. Por ejemplo, las metástasis hepáticas pueden actuar como un nido de bacteriemias recidivantes por bacterias gramnegativas intestinales. Algunos tumores sólidos pueden imitar una etiología infecciosa sin afectación microbiana alguna, como se observa con la presencia de fiebre y malestar en un paciente con carcinoma de células renales.

b. Neoplasias malignas hematológicas. Las leucemias y los linfomas pueden causar una alteración inmunitaria grave. Las leucemias y los linfomas linfoblásticos también pueden causar síntomas B, entre ellos fiebre. Por el contrario, la fiebre asociada a las leucemias no linfocíticas suele deberse a una infección que complica la neutrocitopenia, en lugar de a síntomas B.

C. Evaluación clínica

La exploración física debe ser exhaustiva, haciendo especial hincapié en las zonas con sintomatología y en probables puertas de entrada mucocutáneas. Al igual que en la anamnesis, la revisión por aparatos y la exploración física pueden mostrar hallazgos atípicos en presencia de una infección grave. Debe prestarse una atención especial a las siguientes zonas y posibles etiologías infecciosas.

1. Revisión por aparatos/síntomas de infección

- Cabeza, ojos, garganta, nariz y oídos: alteraciones visuales, moles-tias óticas o sinusales, lesiones bucales y alteraciones de la dentadura.
- Pulmones: tos, hemoptisis, disnea y dolor torácico de tipo pleurítico.
- Abdomen: disfagia, odinofagia, dolor abdominal, dolor o prurito perianal, hemorragia, diarrea, náuseas o vómitos.
- Piel: cualquier lesión nueva o alteraciones cutáneas.
- Aparato genitourinario: polaquiuria, disuria, tenesmo urinario, hematuria, flujo, dolor lumbar con la palpación y disminución de la diuresis.
- Sistema nervioso central (SNC): alteración del estado psíquico, déficits focales nuevos y crisis convulsivas.
- Localización de los catéteres: enrojecimiento y dolor con la palpación en el punto de inserción y a lo largo del trayecto subcutáneo del catéter.

2. Los **signos de infección** en los pacientes con neoplasias malignas e inmunosupresión pueden ser sutiles o atípicos, por lo que es esencial realizar una exploración física exhaustiva que se centre en los cambios o alteraciones de función. Hay que prestar una atención especial a las zonas que se enumeran en la tabla 27-2 y a las posibles etiologías asociadas.

a. Cabeza, ojos, garganta, nariz y oídos

(1) Evaluación oftalmológica. Son signos de infección grave: hemorragias, necrosis de la retina, lesiones de color amarillo junto a una retina cicatrizada («faros en la niebla»), lesiones infiltrantes de color blanco en la retina, coriorretinitis con desprendimiento de retina o endoftalmitis fulminante. La aparición de anisocoria o parálisis de los músculos extraoculares sugiere una lesión expansiva, una infección del seno cavernoso o un proceso que invade la órbita.

(2) Senos paranasales. El dolor sinusal con la palpación, la celulitis orbitaria o el edema pueden indicar infección bacteriana o fúngica de los senos. La presencia de material de color negro en la mucosa de los cornetes nasales puede indicar la presencia de mucormicosis.

(3) Orofaringe y dentadura. Las infecciones bacterianas, en especial las infecciones por anaerobios, pueden manifestarse con gingivitis marginal, pérdida de piezas dentales, dolor o molestias dentales o gingivales, o dolor referido al área sinusal, además de la abcesificación. La presencia de drenaje por un tracto sinusal puede indicar actinomicosis. El eritema en la mitad del paladar sugiere una infección del seno maxilar ipsolateral que afecta a los vasos sanguíneos palatinos. La ulceración puede estar causada por diversos organismos infecciosos, entre ellos virus, hongos y *Mycobacterium tuberculosis*. Las úlceras víricas suelen ser superficiales y dolorosas, y pueden mostrar una extensa afectación orofaríngea en el paciente oncológico. Los virus que suelen causar úlceras son los virus del herpes y los coxackie (herpangina). Las infecciones micóticas como la histoplasmosis pueden manifestarse en forma de úlceras profundas y dolorosas con bordes apilados. La infección por *Candida* puede manifestarse por la presencia de placas blancas características sobre la mucosa bucal o, con menos frecuencia, con eritema de las superficies mucosas o queilitis angular.

TABLA 27-2 Posibles entidades etiológicas de infección y signos y síntomas asociados en pacientes oncológicos con inmunosupresión

Alteración clínica	Posible entidad etiológica
Cabeza, ojos, garganta, nariz y oído	
Alteraciones visuales	
Hemorragia retiniana	*Staphylococcus aureus* (endocarditis), CMV, y en hospedadores neutrocitopénicos, especies de *Candida* o especies de *Aspergillus*
Necrosis retiniana	VHS, VVZ
Exudado retiniano con cicatrización	Toxoplasmosis
Opacidades vítreas (pacientes no neutrocitopénicos), coriorretinitis o endoftalmitis	Especies de *Candida*, especies de *Trichosporon*, *Histoplasma capsulatum*
Dolor sinusal con la palpación	
Rinorrea de color negro o celulitis/edema orbitario	Mucormicosis (cigomicosis)
Orofaringe	
Encías sangrantes y dolorosas, gingivitis marginal	Anaerobios bucales
Úlceras	
Superficiales, dolorosas	VHS, virus Coxsackie
Profundas, dolorosas	Histoplasmosis
Eritema o placas de color blanco	*Candida*
Cardiovascular	
Soplo o infección en la vía	*Staphylococcus epidermidis, S. aureus*
Dolor torácico, disnea, roce pleural, pericarditis	Especies de *Aspergillus*, *Streptococcus pneumoniae, S. aureus*, virus Coxsackie
Pulmonar	
Consolidación	*S. pneumoniae*, especies de *Legionella, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Aspergillus* u otros hongos angioinvasivos
Patrón intersticial difuso/infiltrado alveolar irregular	CMV, NPC, *Mycoplasma*, otros virus (p. ej., gripe, adenovirus)
Nódulo, signo del halo, infiltrado en forma de cuña, signo de la media luna	Especies de *Aspergillus*, Mucorales, especies de *Fusarium*, especies de *Scedosporium*, otros hongos angioinvasivos, *P. aeruginosa*
Postobstructivo	Anaerobios + bacilos gramnegativos *S. aureus, P. aeruginosa*
Abdomen	
Dolor, náuseas/vómitos: sospechar tiflitis	Polimicrobiano: cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, anaerobios
Molestias perianales o rectales: sospechar infección anorrectal	Polimicrobiano: cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, anaerobios
Diarrea	*Clostridium difficile*

Piel	
Petequias/púrpura	Virus Coxsackie, ecovirus, CMV, *Neisseria meningitidis*, especies de *Haemophilus*, especies de *Rickettsia*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Listeria monocytogenes*
Máculas/pápulas	*Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos, *S. aureus*, especies de *Rickettsia*, *Candida*, *Aspergillus*, micosis endémica, infecciones víricas (múltiples), *Mycobacterium*
Vesículas/ampollas	VVZ, VHS
Ectima gangrenoso	Especies de *Pseudomonas*, especies de *Aspergillus*, Mucorales, especies de *Fusarium*, especies de *Scedosporium*, *Vibrio vulnificus* y otros bacilos gramnegativos, *S. aureus*
Vías	
Dolor, hinchazón, eritema	*S. aureus*, *Candida*, bacilos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas*), especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativos

CMV, citomegalovirus; NPC, neumonía por *Pneumocystis*; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela zóster.

b. Sistema cardiovascular. La presencia de nuevos soplos o la posible infección de la vía deben conducir a una rápida evaluación de una posible endocarditis. La causa más frecuente de endocarditis en esta población de pacientes es *Staphylococcus aureus*. La pericarditis y el taponamiento pericárdico son poco habituales, pero debe sospecharse su presencia en los pacientes con dolor torácico, disnea, fiebre y/o roce pericárdico. La pericarditis puede estar causada por diversos organismos infecciosos, entre ellos algunos frecuentes como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y virus Coxsackie, y otros menos frecuentes como especies de *Candida* y especies de *Aspergillus*, y los Mucorales en pacientes oncológicos con neutrocitopenia prolongada o tratamiento con corticoesteroides.

c. Pulmones. Los signos de consolidación, de derrame pleural o ambas cosas pueden indicar la presencia de neumonía (incluida la neumonía postobstructiva). En los pacientes con inmunosupresión, la neumonía puede manifestar cambios mínimos en la exploración. Además, las infecciones pulmonares atípicas, como la neumonía por *Pneumocystis* (NPC), pueden manifestarse inicialmente sin cambios o con cambios mínimos en la exploración pulmonar.

d. Abdomen. La peritonitis puede manifestarse con signos mínimos de dolor, dolor con la descompresión brusca del abdomen (signo de Blumberg) o rigidez, y puede no ser muy grave al principio, en especial en pacientes neutrocitopénicos con enterocolitis neutrocitopénica (tiflitis) o en pacientes tratados con opioides o corticoesteroides. Las infecciones

perianales pueden manifestarse con prurito o molestias mínimas, y en la exploración física pueden mostrar sólo un eritema mínimo, dolor con la palpación o hinchazón.

e. Piel. Deben explorarse todas las zonas cutáneas, incluida la región perineal, las plantas de los pies y las palmas de las manos, en busca de lesiones nuevas. El patrón de la afectación cutánea y el tipo de lesiones son importantes. Algunas de las siguientes alteraciones cutáneas pueden indicar una infección diseminada por los siguientes microorganismos.

(1) Petequias y púrpura. Tanto las infecciones víricas como las bacterianas pueden manifestarse con púrpura o petequias dispersas. La bacteria que causa la aparición de petequias con mayor frecuencia, en especial en pacientes esplenectomizados, es *N. meningitidis*.

(2) Máculas y pápulas. Una gran diversidad de bacterias gramnegativas (entre ellas *Pseudomonas* y Enterobacteriaceae) pueden manifestarse con máculas y pápulas, al igual que *S. aureus* y bacterias atípicas como especies de rickettsias. Las infecciones micóticas diseminadas (entre ellas *Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides, Fusarium, Scedosporium* y *Aspergillus*) pueden manifestarse con lesiones cutáneas maculopapulosas, umbilicadas o nodulares. Las enfermedades víricas habituales (y las virosis de la infancia, como la rubéola y las infecciones por adenovirus) también pueden manifestarse con erupciones maculopapulosas. Las infecciones por micobacterias como *Mycobacterium haemophilum* pueden manifestarse con nódulos.

(3) Vesículas y ampollas. Las infecciones clásicas producidas por virus del herpes, como el virus de la varicela o el del herpes simple (VHS), pueden presentar vesículas en zonas localizadas (por dermatomas o mucocutáneas) o una amplia diseminación cutánea con afectación de otros sistemas orgánicos como los pulmones o el SNC. Varias infecciones bacterianas pueden manifestarse con vesículas o ampollas de rápida evolución (ectima gangrenoso) en pacientes inmunosuprimidos, por ejemplo *Vibrio vulnificus* y especies de *Pseudomonas*. En estas infecciones, las lesiones pueden manifestarse en un principio en forma de máculas con o sin vesículas, pero rápidamente evolucionan a ampollas hemorrágicas. Estas ampollas se desprenden más adelante, dejando a la vista una úlcera profunda subyacente con un eritema circundante. Otras causas infecciosas de ectima gangrenoso son las infecciones micóticas como la mucormicosis y la aspergilosis, *S. aureus* y diversos bacilos gramnegativos.

f. Catéteres vasculares. Las infecciones en los catéteres vasculares pueden manifestarse con eritema mínimo, dolor con la palpación e hinchazón en los puntos de entrada y salida, así como a lo largo del trayecto tunelizado (en catéteres permanentes crónicos).

D. Evaluación microbiológica

En todos los enfermos de cáncer con una posible infección se realizará un estudio microbiológico completo de sangre, orina y, cuando está disponible, de esputo. En los pacientes inmunosuprimidos con neumonía evidente en la radiografía, hay que realizar un lavado broncoalveolar. Según el cuadro clínico del paciente, deben obtenerse otras muestras (p. ej., heces, biopsia cutánea, líquido cefalorraquídeo). Puede que sea necesario repetir periódicamente pruebas diagnósticas como los hemocultivos para documentar la respuesta adecuada al tratamiento o para identificar la etiología de la infección.

1. **Hemocultivos.** Los hemocultivos son la prueba microbiológica más importante y sencilla que puede solicitarse, y deben realizarse en todos los pacientes con fiebre o sospecha de infección. En los pacientes con catéteres de varias luces se obtendrán muestras de cada una de ellas por separado. En los pacientes sin catéteres se realizarán cultivos de sangre periférica. En un principio, se obtienen dos o tres series de muestras sanguíneas, que pueden repetirse al cabo de 48 h a 72 h, o antes si el paciente se encuentra clínicamente inestable. En los adultos, lo ideal es obtener 10 ml de sangre en cada botella, hasta un total de 30 ml. La mayoría de los sistemas de hemocultivo comercializados pueden detectar especies de *Candida* en la sangre. Aunque el tratamiento antimicrobiano no debe retrasarse mientras se esperan los resultados de los hemocultivos, la administración de antibióticos deberá iniciarse tras obtener las muestras para hemocultivos, siempre que estas muestras se obtengan pronto.
   - Infecciones asociadas con catéteres vasculares. En los pacientes con catéteres centrales permanentes de inserción percutánea, catéteres de implantación subcutánea y otros catéteres centrales, las muestras para hemocultivo deben obtenerse a través de todas las luces. La presencia de microorganismos en los hemocultivos de pacientes inmunosuprimidos suele considerarse importante.
2. **Esputo.** En los pacientes no neutrocitopénicos con una posible infección de las vías respiratorias debe obtenerse esputo mediante expectoración para realizar tinción de Gram, cultivo y antibiograma. Si los pacientes no pueden producir una muestra de esputo y se sospecha que existe una fuente pulmonar de infección, está indicada una broncoscopia siempre que sea posible. Al realizar una broncoscopia en un paciente inmunosuprimido, hay que realizar los siguientes estudios en muestras de lavado: tinción de Gram sistemática, cultivo, tinciones y cultivos para hongos, tinciones y cultivos para bacilos acidorresistentes, cultivo para especies de *Legionella*, tinciones acidorresistentes modificadas (para *Nocardia*), cultivos víricos, inmunoanálisis o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), e inmunoanálisis o tinción argéntica para *Pneumocystis*.
3. **Orina.** Hay que enviar orina para realizar tinción de Gram, cultivo y análisis. En un paciente neucitotropénico con infección de las vías urinarias (ITU, *urinary tract infections*) no suelen detectarse leucocitos en el análisis de orina.
4. **Heces.** Si los pacientes tienen deposiciones sueltas, deben enviarse las

primeras muestras obtenidas en el momento del ingreso para realizar cultivos sistemáticos (que suelen incluir *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *E. coli* 0157:H7), detección de la toxina de *C. difficile*, huevos y parásitos, antígeno de *Giardia* y antígeno de *Cryptosporidium*. Salvo en el caso de la toxina de *C. difficile*, estas pruebas ofrecen un escaso rendimiento en los pacientes hospitalizados durante más de 3 días que luego presentan diarrea. La excepción es la reactivación de una causa parasitaria de la diarrea, como *Strongyloides stercoralis*.

5. **Líquido cefalorraquídeo.** No están indicadas las punciones lumbares en la evaluación sistemática de los pacientes con fiebre, salvo que se sospeche un origen meníngeo (p. ej., cefalea importante, déficits focales, alteración del estado psíquico o rigidez de nuca). La trombocitopenia (< 50 000) o la coagulopatía son contraindicaciones relativas para la punción lumbar. Cuando se obtiene líquido cefalorraquídeo, debe enviarse como mínimo para la determinación del recuento celular con fórmula, glucosa, proteínas, cultivo y tinción de Gram sistemáticos, y antígeno de criptococos. Si el cuadro clínico lo justifica, se solicitarán otras pruebas, como la extensión y los cultivos para bacilos acidorresistentes, y la extensión y los cultivos fúngicos.
6. **Otras pruebas microbiológicas.** Otras pruebas microbiológicas que pueden ser útiles en el contexto clínico adecuado son:
   - Galactomanano sérico y en el lavado broncoalveolar para detectar una aspergilosis invasiva.
   - Determinación de (1 → 3)-β-d-glucano sérico para detectar infecciones micóticas invasivas, en particular la candidiasis diseminada y la aspergilosis pulmonar invasiva.
   - PCR en sangre para CMV.
   - Antígeno de legionela en la orina (sensibilidad > 93% para detectar el serogrupo de *Legionella pneumophila*).
   - Antígeno urinario para histoplasmosis.
   - PCR del líquido cefalorraquídeo para VHS.

E. Pruebas de diagnóstico por la imagen

1. **Radiografías de tórax.** En todos los pacientes con neoplasia maligna que puedan sufrir una infección hay que realizar una radiografía de tórax inicial, con una proyección lateral si es posible.
2. **Tomografía computarizada (TC).** Debe solicitarse de forma individualizada. En los pacientes con problemas pulmonares se realizará una TC de tórax si la radiografía torácica no es aclaratoria. En los pacientes con problemas abdominales se realizará una TC de abdomen y pelvis.
3. **Resonancia magnética.** Esta prueba es especialmente útil para evaluar el encéfalo y la columna vertebral, el sistema hepatobiliar y el páncreas, las partes blandas y los huesos.
4. **Ecografía.** La ecografía es una prueba no invasiva o mínimamente invasiva que no necesita contraste intravenoso. En los pacientes con una posible endocarditis, se realizará una ecocardiografía transesofágica (ETE), salvo que esté contraindicada. La ecografía es especialmente útil para obtener imágenes

hepáticas, de la vesícula biliar y las vías biliares, el páncreas y los riñones.

5. **Otras pruebas de diagnóstico por la imagen.** La tomografía por emisión de positrones (TEP) detecta el metabolismo diferencial de la glucosa de los tejidos normales y anómalos. Aunque las TEP no pueden diferenciar con total certeza entre infección y neoplasia maligna subyacente, se han utilizado cada vez más para detectar focos infecciosos no sospechados cuando se sabe que la localización de la neoplasia maligna está en otro lugar. Otras pruebas de diagnóstico por la imagen como las gammagrafías con galio o las gammagrafías con leucocitos marcados son relativamente inespecíficas.

F. Otras pruebas

En todos los enfermos de cáncer con una posible infección debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y un perfil bioquímico básico que incluya electrólitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y pruebas de función hepática, con el fin de valorar una posible disfunción de varios sistemas orgánicos y la presencia de neutrocitopenia.

G. Procedimientos diagnósticos invasivos

Siempre que sea posible, se realizará una broncoscopia en pacientes con neumonía sin etiología definida, neumonía que no mejora con el tratamiento empírico o presunta localización pulmonar de una infección con radiografía de tórax o TC negativas (en especial, en los pacientes neutrocitopénicos). Además de las tinciones de Gram y cultivos sistemáticos, suelen realizarse estudios citológicos y cultivos para bacilos acidorresistentes en aspirados de médula ósea y muestras de biopsias hepáticas, citologías y cultivos para hongos, cultivos víricos y estudios histopatológicos para tinciones como la de Warthin-Starry. Antes de obtener estas muestras, es importante consultar con el laboratorio de microbiología clínica y el de anatomopatología.

III. TRATAMIENTO

A. Aspectos generales

La fiebre o sospecha de infección en un paciente oncológico necesitan una evaluación urgente y el inicio de tratamiento. En determinadas poblaciones (pacientes con neutrocitopenia, esplenectomizados), esto supone una urgencia médica. El tratamiento antibiótico no debe detenerse mientras se realiza el estudio del origen de la fiebre, sino que debe instaurarse rápidamente un tratamiento empírico contra los patógenos más probables. Sin embargo, si es posible, deben obtenerse las muestras para hemocultivo antes de iniciar la administración de los antibióticos, siempre que esto no signifique un retraso del inicio del tratamiento. A continuación se revisa el tratamiento empírico en pacientes febriles neutrocitopénicos y no neutrocitopénicos en quienes se sospeche infección, así como el tratamiento dirigido contra patógenos específicos. En la tabla 27-3 se muestran las dosis de antimicrobianos usadas habitualmente.

B. Fiebre y neutrocitopenia

La Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2011) ha actualizado recientemente una excelente guía para el tratamiento de los pacientes neutrocitopénicos febriles.

1. En los **pacientes neutrocitopénicos,** la **fiebre** suele definirse como la

presencia de dos episodios de temperaturas superiores a 38 °C o un episodio de temperatura superior a 38,5 °C en un paciente con un recuento de neutrófilos inferior a 500/µl o un recuento de leucocitos inferior a 1 000/µl con previsión de que los neutrófilos sean inferiores a 500/µl. La mayoría de los casos de fiebre en pacientes neutrocitopénicos están causados por bacterias y hongos que suelen colonizar la piel y el tubo digestivo. Se cree que la lesión mucosa con translocación bacteriana y micótica secundaria es un paso inicial importante en la patogenia de la neutrocitopenia febril.

2. **Microbiología.** Los microorganismos que causan fiebre con mayor frecuencia en los pacientes neutrocitopénicos son los cocos grampositivos, como especies de *Staphylococcus* (*S. epidermidis* y, en ocasiones, *S. aureus*), *Streptococcus, Enterococcus*, y *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos (como *Enterobacter* y especies de *Proteus*) y anaerobios (como especies de *Bacteroides* y *Clostridium*). Los hongos como especies de *Candida* en ocasiones pueden causar infecciones primarias, pero suelen aparecer como infecciones secundarias.
3. **Antibioterapia empírica.** Todos los pacientes neutrocitopénicos con fiebre y sin un origen localizado o con sospecha de infección sin fiebre deben tratarse de forma urgente con antibioterapia empírica que cubra los bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*. La extensión de la cobertura de microorganismos grampositivos como especies de *Staphylococcus* y especies de *Streptococcus* depende del riesgo de infecciones cutáneas y de partes blandas y de mucositis, respectivamente. En la pauta antibiótica empírica inicial no suelen incluirse antimicóticos salvo que se sospeche una infección fúngica (uso de nutricion parenteral).
   a. **Monoterapia.** En diversos estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado que el uso de un único antimicrobiano de amplio espectro, como una cefalosporina de tercera o de cuarta generación, o un carbapenémico, es tan eficaz como las pautas terapéuticas para la neutrocitopenia febril con múltiples fármacos. Las opciones terapéuticas para el tratamiento empírico incluyen:
      - Ceftazidima.
      - Cefepima.
      - Carbapenémicos (imipenem-cilastatina o meropenem).

TABLA 27-3 Dosis de los antibióticos usados habitualmente en los pacientes oncológicos adultos

Antibacterianos	Ajuste renal debido a un aclaramiento de Cr < 50	Comentarios
Vancomicina, 1 g/12 h i.v.	Sí	Controlar el máximo y el mínimo La nefrotoxicidad aumenta con los aminoglucósidos
Piperacilina-tazobactam, 3,375 g/6 h i.v.	Sí	La piperacilina necesita aminoglucósidos para la acción sinérgica en las infecciones por *Pseudomonas*
Amoxilina-ácido clavulánico, 875 mg/12 h v.o.	Sí	La diarrea es frecuente
Imipenem-cilastatina, 0,5 g/6 h i.v.	Sí	Pueden aparecer convulsiones si no se reduce la dosis cuando existe insuficiencia renal
Meropenem, 1 g/8 h i.v.	Sí	Autorizado para la meningitis en pacientes de ≥ 3 meses de edad
Aztreonam, 2 g/8 h i.v.	Sí	Puede usarse en pacientes con alergia a β-lactámicos
Ciprofloxacino, 400 mg/12 h i.v.	Sí	
Cefriaxona, 2 g/2 h i.v.	No	Las dosis elevadas pueden causar barro biliar: no cubre *Pseudomonas* ni enterococos
Cefepima, 2 g/8 h i.v.	Sí	Cubre *Pseudomonas*, pero no enterococos
Ceftazidima, 2 g/8 h i.v.	Sí	Cubre *Pseudomonas*, pero no enterococos
Trimetoprima-sulfametoxazol 1 comprimido de doble potencia v.o. cada 12 h	Sí	Puede aumentar la creatinina/NPC dosis de 5 mg/kg cada 8 h i.v. basadas en un componente de trimetoprima
Metronidazol, 500 mg/6 h v.o.	No	Ajustar la dosis con la diálisis: evitar el alcohol
Linezolid, 600 mg/12 h v.o. o i.v.	No	Es frecuente la anemia, la trombocitopenia y la leucocitopenia: controlar el hemograma semanalmente si el tratamiento dura más de 2 semanas
Daptomicina, 4 mg/kg i.v. al día	Sí	No es eficaz en la neumonía
Quinupristina/dalfopristina, 7,5 mg/kg i.v. cada 8 h	Sí	Infundir a través de una vía central
Gentamicina: la dosis varía según el cuadro clínico; se prefiere la pauta una vez al día para reducir los efectos tóxicos	Sí	Frecuente nefrotoxicidad/ototoxicidad: controlar máximos y mínimos Se usará el peso corporal ideal o el peso corporal ajustado con la obesidad

Antifúngicos		
Amfotericina B, hasta 1 (mg/kg)/día	No, salvo que se deba al propio fármaco	Nefrotoxicidad (aumenta con los contrastes radiológicos, el cisplatino u otros fármacos nefrotóxicos)
Fluconazol, 200-400 mg/día i.v.	Sí	Frecuentes interacciones entre los fármacos
Voriconazol, 6 mg/kg × 2 dosis iniciales seguido por 4 mg/kg i.v. cada 12 h como dosis de mantenimiento; 400 mg v.o. cada 12 h el día 1, y luego 200 mg v.o. cada 12 h si > 40 kg	No	Valorar el riesgo y el beneficio en los pacientes con aclaramiento de Cr < 50
Caspofungina, 70 mg i.v. el día 1, y a continuación 50 mg/día i.v.	No	Reducir la dosis en caso de disfunción hepática
Antivíricos		
Ganciclovir, 5 mg/kg i.v. cada 12 h	Sí	Neutrocitopenia, trombocitopenia
Valganciclovir, 900 mg v.o. cada 12 h	Sí	Profármaco del ganciclovir: sólo formulación oral
Foscarnet, 60 mg/kg i.v. cada 8 h	Sí	Importante nefrotoxicidad
Aciclovir, 10-12 mg/kg i.v. cada 8 h	Sí	Inactivo frente a CMV. Pueden producirse crisis convulsivas si no se ajusta la dosis en caso de insuficiencia renal

CMV, citomegalovirus; Cr, creatinina; i.v., intravenoso; NPC, neumonía por *Pneumocystis;* v.o., vía oral.

- Piperacilina-tazobactam.
- En los pacientes con alergia grave a las penicilinas, están indicados el aztreonam y la vancomicina. El linezolid puede ser un sustituto adecuado de la vancomicina.

b. Tratamiento con dos fármacos. La politerapia no ofrece ventajas clínicas específicas sobre la monoterapia frente a los bacilos gramnegativos en los estudios clínicos en los que se usan carbapenémicos o cefalosporinas antipseudomonas.

c. Alergia grave a las penicilinas. El aztreonam y la vancomicina deben proporcionar una cobertura eficaz frente a los patógenos más probables.

d. Vancomicina. La vancomicina debe incluirse en la pauta antibiótica inicial de los pacientes neutrocitopénicos febriles siempre que se detecte alguna de las siguientes situaciones clínicas adicionales:

- Posible infección del catéter.
- Celulitis o mucositis.

- Colonización o infección previa diagnosticada con *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).
- Hemocultivos con microorganismos grampositivos.
- Sepsis, hipotensión, o signos de infección cardiovascular o endovascular (p. ej., nuevo soplo, petequias).
- Presencia significativa en el centro de microorganismos gram-positivos resistentes a β-lactámicos.
- Uso de quinolonas como profilaxis antibiótica antes de la aparición de la fiebre.

4. Duración del tratamiento antimicrobiano

a. En los **pacientes en los que se encuentra una fuente de infección** debe mantenerse el tratamiento habitual durante el período habitual (p. ej., tratamiento de una faringitis por estreptococos del grupo A con penicilina durante 10 días).

b. En los **pacientes en los que no se detecta una infección específica** puede interrumpirse el tratamiento antimicrobiano cuando el recuento de neutrófilos es superior a 500/µl y el paciente permanece afebril durante más de 48 h y sin signos de infección.

c. En los **pacientes que se vuelven afebriles en 3 a 5 días pero siguen con neutrocitopenia,** no existe una estrategia terapéutica específica bien definida. Las opciones son:

- Continuar el tratamiento antimicrobiano empírico durante 5 a 7 días afebriles.
- Continuar el tratamiento antimicrobiano empírico durante el período de neutrocitopenia.

5. Fiebre continua de origen desconocido en pacientes neutrocitopénicos con tratamiento empírico. En los pacientes con neutrocitopenia febril hay que realizar una anamnesis y una exploración física exhaustivas a diario con el fin de valorar la presencia de una fuente de infección, y además se incluirá una revisión de todas las pruebas analíticas, los datos microbiológicos y los estudios radiológicos. Si se localiza un origen de la fiebre, deberá ajustarse el tratamiento antimicrobiano según los microorganismos etiológicos más probables.

a. Si no se localiza el origen de la fiebre al cabo de 5 días y no está indicado un cambio del tratamiento antibiótico según los resultados del estudio, se añadirá un antimicótico empírico.

b. Las opciones serán los compuestos de amfotericina B, voriconazol o caspofungina. Tanto la caspofungina como el voriconazol han demostrado la misma eficacia que la amfotericina B liposómica. No suele recomendarse fluconazol para el tratamiento antimicótico empírico, ya que no cubre *Aspergillus* ni especies de *Candida* como *Candida krusei* o *Candida glabrata*.

C. Tratamiento empírico en pacientes no neutrocitopénicos

Los pacientes con infección y recuento de neutrófilos superior a 1 000/µl pueden presentar fiebre o infección de origen conocido o desconocido. En estos casos está

indicada la evaluación urgente y el inicio del tratamiento empírico sin demora.

1. **Pacientes con alteración de la inmunidad celular.** Los pacientes con alteración de la inmunidad celular como consecuencia del tratamiento o de enfermedades subyacentes (como linfoma no hodgkiniano en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida) pueden presentar fiebre de origen desconocido.
   a. **Microbiología.** Además de los patógenos bacterianos habituales, como *S. pneumoniae* o *S. aureus*, los pacientes con una alteración de la inmunidad celular tienen riesgo de sufrir una infección por microorganismos atípicos como NPC, *Mycobacterium, Nocardia, Listeria,* infecciones víricas como la infección por CMV e infecciones micóticas como la infección por *Cryptococcus*.
   b. **Tratamiento.** En los pacientes con alteración de la inmunidad celular es importante realizar una evaluación diagnóstica de la fiebre antes de iniciar el tratamiento, si el paciente se encuentra clínicamente estable. En el estudio anterior al tratamiento antimicrobiano deben incluirse, como mínimo, hemocultivos, hemocultivos para bacilos acidorresistentes, cultivos víricos, análisis y cultivo de orina, y radiografía o TC de tórax y abdomen. En los pacientes clínicamente inestables en quienes se sospeche infección y alteración de la inmunidad celular se recomienda una consulta urgente con la unidad de enfermedades infecciosas.
2. **Pacientes con alteración de la inmunidad humoral, esplenectomía o ambas cosas.** Los pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia pueden carecer de anticuerpos opsonizantes frente a bacterias encapsuladas.
   a. **Microbiología.** Son posibles patógenos las bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, C. canimorsus* y cepas encapsuladas de otras bacterias como *S. aureus* y *E. coli*.
   b. **Tratamiento.** En los pacientes con esplenectomizados, alteración de la inmunidad humoral o ambas cosas, hay que iniciar de inmediato la antibioterapia, ya que un retraso en el tratamiento puede causar la muerte del paciente. El tratamiento pretende cubrir los principales patógenos. Una pauta antibiótica empírica adecuada sería la compuesta por vancomicina y una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona. En los pacientes con alergia grave a las penicilinas, la ceftriaxona puede sustituirse por una fluoroquinolona como el levofloxacino. En los pacientes con una posible bacteriemia o bacteriemia diagnosticada, el tratamiento debe prolongarse al menos durante 14 días.
3. Las **infecciones intrahospitalarias** suelen definirse como las que se producen en un entorno sanitario 48 h después del ingreso de un paciente. Estas infecciones suelen no responder a numerosos fármacos (multirresistencia), por lo que las opciones terapéuticas son muy limitadas. Pueden asociarse a una morbilidad y mortalidad elevadas.
   a. **Pulmones.** La neumonía intrahospitalaria suele tener un origen polimicrobiano, con bacilos gramnegativos (como *Pseudomonas*,

Klebsiella y especies de *Acinetobacter*) y cocos grampositivos (como SARM) resistentes. En los pacientes hospitalizados, la orofaringe sufre una colonización de microorganismos del entorno hospitalario en 48 h. La microaspiración de bacterias de la orofaringe es la principal causa de neumonía. El tratamiento antimicrobiano empírico debe dirigirse contra microorganismos habituales resistentes a múltiples fármacos, como especies de *Pseudomonas* o SARM. Algunos ejemplos de pauta empírica inicial para tratar la neumonía intrahospitalaria son:

- β-lactámico antipseudomonas (cefepima o ceftazidima) *o*
- Carbapenémico (imipenem, cilastatina, meropenem) *o*
- Piperacilina-tazobactam + fluoroquinolona antipseudomonas (levofloxacino o ciprofloxacino) + vancomicina o linezolid.

La duración del tratamiento es de aproximadamente 3 semanas en los pacientes inmunosuprimidos.

b. Catéteres vasculares. Las infecciones asociadas con los catéteres intravasculares son infecciones intrahospitalarias habituales que pueden producirse en catéteres venosos centrales (CVC) (tunelizados y no tunelizados), catéteres arteriales y dispositivos implantables. Constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad, y pueden causar complicaciones importantes, como endocarditis o metástasis, o infección a distancia. Los microorganismos relacionados con las infecciones de las vías con más frecuencia son: especies de *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. aureus*), bacilos gramnegativos y especies de *Candida*. En el tratamiento de las infecciones relacionadas con los catéteres, suele ser necesario retirarlos, si es posible, además de administrar antibioterapia sistémica. Sin embargo, en estudios retrospectivos recientes, mantener el catéter en las infecciones de CVC con estafilococos coagulasa-negativos (el microorganismo detectado con mayor frecuencia) no afectó a la resolución de la infección, aunque sí aumentaron las recidivas.

(1) Antibioterapia empírica en pacientes con un CVC no tunelizado. En los pacientes en los que se sospeche la infección de una vía permanente con un catéter fácilmente extraíble (catéter central de inserción periférica e infección grave), debe retirarse la vía e insertarse en otra localización, si es posible. Se realizarán cultivos semicuantitativos de la punta del catéter. Está indicada la antibioterapia empírica con vancomicina y una penicilina antipseudomonas o una cefalosporina. Si el paciente ha estado recibiendo nutrición parenteral a través de la vía, puede que también sea necesario el tratamiento empírico contra especies de *Candida* con amfotericina B o caspofungina. Debido a la creciente incidencia de especies de *Candida* resistentes, no debe utilizarse el fluconazol de forma empírica ante una posible fungemia. Si existe tromboflebitis séptica asociada, suele ser necesaria la escisión quirúrgica o el drenaje de la vena.

Si se detecta la presencia de *S. aureus* en los hemocultivos, debe

realizarse una ETE para descartar endocarditis infecciosa en pacientes no neutrocitopénicos. Si no existen signos de endocarditis, puede utilizarse un tratamiento antiestafilocócico de 2 semanas según los datos del antibiograma. Si no es así, está indicado durante 4 a 6 semanas. La infección con colonización a distancia (como la osteomielitis) puede necesitar más de 6 semanas de tratamiento. En los pacientes con hemocultivos micóticos positivos, está indicada una exploración oftalmológica para descartar una endoftalmitis. Hay que repetir los hemocultivos hasta que sean negativos, y el tratamiento antifúngico se mantendrá durante 2 semanas después de documentarse la desaparición de la fungemia. La infección con bacilos gramnegativos suele tratarse también durante 2 semanas. En los pacientes con estafilococos coagulasa-negativos (*S. epidermidis*) puede estar indicado el tratamiento durante 5 a 7 días después de la retirada del catéter.

Si no se retira el catéter en infecciones no virulentas como las infecciones de la vía por *S. epidermidis,* puede realizarse un intento de solucionar la infección del catéter mediante antibióticos intravenosos intraluminales («sellado antibiótico del catéter»). Una pauta antibiótica habitual para el sellado del catéter frente a *S. epidermidis* es la que utiliza 1 mg/ml a 5 mg/ml de vancomicina instilada en la luz (o luces) del catéter para llenar todas las luces por completo durante más de 12 h al día durante 2 semanas, en combinación con antibióticos intravenosos. Se han publicado una gran cantidad de resultados de estudios en los que se usa el sellado antibiótico del catéter para eliminar infecciones de la vía por *S. epidermidis* con un índice de eficacia del 18 % al 100 %, pero en general la eliminación eficaz de la infección no suele alcanzar el 50 %.

(2) Antibioterapia empírica en pacientes con un CVC tunelizado. En los pacientes en los que el CVC no puede retirarse con facilidad, es importante (si es posible) determinar si el catéter es el origen real de la infección. En las infecciones en el punto de inserción, las infecciones de la tunelización, los pacientes clínicamente inestables con posible infección del catéter vascular, los signos de enfermedad metastásica o infección con especies de *Candida,* micobacterias atípicas, especies de *Bacillus* o *S. aureus,* es necesario retirar el catéter y administrar tratamiento. En deter-minados pacientes estables con patógenos no virulentos como *S. epidermidis* puede intentarse el tratamiento de rescate con antibioterapia sistémica, pero en caso de deterioro clínico, bacteriemia persistente o ausencia de mejoría, será necesario retirar el catéter.

c. Sonda de Foley/infecciones de las vías urinarias. Las ITU complicadas en pacientes hospitalizados con o sin sondas de Foley suelen deberse a *E. coli* y especies de *Enterococcus*. Otros microorganismos que pueden

causar infección intrahospitalaria de las vías urinarias son especies de *Pseudomonas* y otras bacterias Enterobacteriaceae/bacilos gramnegativos (*Proteus, Klebsiella, Providencia*). *S. epidermidis* puede causar ITU asociadas a la sonda. La presencia de *S. aureus* en la orina debe indicar la búsqueda de bacteriemia e infección estafilocócica metastásica. El tratamiento consiste en retirar la sonda de Foley y corregir cualquier obstrucción o problema renal (p. ej., hiperazoemia) asociados, si es posible. El tratamiento empírico de las ITU complicadas puede incluir quinolonas con una buena concentración urinaria como el ciprofloxacino o el levofloxacino, β-lactámicos de espectro ampliado como la ticarcilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam, o carbapenémicos como el imipenem-cilastatina o el meropenem. La resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos habituales (como *E. coli*) a la trimetoprimasulfametoxazol (TMP-SMZ) es igual o superior al 20 % en la mayoría de las zonas, lo que la convierte en una mala opción para el tratamiento empírico en pacientes inmunosuprimidos.

La duración del tratamiento suele ser de 2 semanas, aunque los pacientes pueden mejorar y estar afebriles en 72 h. Habrá que realizar una ecografía o una TC a los pacientes en los que la fiebre persista o que presenten inestabilidad clínica para descartar la presencia de una obstrucción o un absceso perirrenal.

d. Diarrea

(1) El principal patógeno intrahospitalario causante de diarrea es *C. difficile*. Hace poco, se ha descrito una cepa epidémica de *C. difficile* productora de una toxina binaria asociada a una forma agresiva de colitis. Además, los pacientes hospitalizados con neutrocitopenia y diarrea también pueden sufrir enterocolitis neutrocitopénica (tiflitis). La tiflitis probablemente se debe a la rotura de la mucosa y la invasión bacteriana de la misma durante la neutrocitopenia. Suelen ser patógenos habituales: clostridios (p. ej., *Clostridium septicum*), *Pseudomonas*, anaerobios y, en ocasiones, *Candida*. La fungemia, la bacteriemia o ambas también pueden asociarse a tiflitis. En la evaluación de un paciente hospitalizado con diarrea y neutrocitopenia debe incluirse el análisis de la toxina de *C. difficile* y la TC abdominal. Salvo que se sospeche la presencia de una reactivación de una parasitosis (p. ej., *Strongyloides*), el estudio para detectar la presencia de huevos y parásitos en heces tiene un rendimiento relativamente escaso en los casos de diarrea intrahospitalaria.

(2) El **tratamiento empírico de la presunta colitis por *C. difficile*** consiste en la administración de metronidazol (500 mg v.o. tres veces al día o 250 mg v.o. cuatro veces al día). En un principio, se prefiere el metronidazol a la vancomicina. Ambos tienen una eficacia similar, pero el uso de vancomicina puede desembocar en la aparición de enterococos resistentes a la misma.

(3) En los pacientes con una presunta tiflitis está indicada la

antibioterapia de amplio espectro con una buena cobertura sobre anaerobios, como la ceftazidima más metronidazol o imipenemcilastatina, meropenem o piperacilina-tazobactam. Si no se ha descartado la colitis por *C. difficile* debe añadirse metronidazol por vía oral. En los pacientes con fiebre continua o deterioro clínico, se añadirá un antifúngico como la caspofungina. Se recomienda una consulta inicial con cirugía para los pacientes en quienes se sospeche una tiflitis, porque la perforación o el deterioro clínico pueden necesitar una laparotomía urgente y la resección del intestino afectado.

D. Tratamiento contra patógenos específicos

Antes de obtener los resultados del antibiograma, debe elegirse un tratamiento empírico frente a patógenos específicos o sospechados según los patrones de resistencia más probables. Hay numerosos factores que influyen en los perfiles de sensibilidad microbiana, entre ellos la exposición anterior a los antibióticos, el escenario clínico de la infección, y los patrones de resistencia del centro y la población (tabla 27-4).

1. ***S. aureus.*** Como se ha señalado antes, los factores de riesgo para sufrir una infección por SARM son: infecciones del catéter, celulitis, mucositis, colonización anterior con microorganismos resistentes, sepsis o posibles infecciones endovasculares, uso previo de quinolonas o presencia significativa en el centro de SARM. Son buenas opciones terapéuticas para SARM: vancomicina, linezolid, daptomicina y quinupristina-dalfopristina. En caso de *S. aureus* sensible a la meticilina, son buenas opciones terapéuticas los antibióticos β-lactámicos como la nafcilina, la cefazolina o la ceftriaxona, y combinaciones de β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas como piperacilina-tazobactam o vancomicina, si el paciente es alérgico a los β-lactámicos. En los pacientes con infecciones graves causadas por *S. aureus* no deben usarse como tratamiento de primera línea antibióticos bacteriostáticos como trimetoprima-sulfa-metoxazol, clindamicina o doxociclina.

TABLA 27-4 Tratamiento dirigido contra patógenos específicos

Microorganismo	Antibióticos
Staphylococcus aureus	
Sensible a la meticilina	Nafcilina, cefazolina, ceftriaxona
Resistente a la meticilina	Vancomicina, linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina
Staphylococcus epidermidis	Vancomicina, linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina
Enterococcus	Vancomicina, linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina, penicilina/amoxicilina + aminoglucósido
Pseudomonas	Cefepima, piperacilina, imipenem o meropenem, ciprofloxacino, aztreonam + aminoglucósido
Candida	
C. albicans	Fluconazol, amfotericina B, voriconazol, caspofungina
C. glabrata	Amfotericina B, caspofungina, voriconazol
C. krusei	Amfotericina B, caspofungina, voriconazol
Aspergillus	Voriconazol, amfotericina B, caspofungina
Pneumocystis jiroveci (anteriormente, *carinii*)	Trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina, atovacuona
Citomegalovirus	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir

2. ***S. epidermidis.*** Los estafilococos coagulasa-negativos no suelen responder a los β-lactámicos (> 80 %). Cuando se sospecha la presencia de estas infecciones (con frecuencia asociadas a una vía), son buenas opciones terapéuticas iniciales la vancomicina, el linezolid, la daptomicina o la quinupristina-daltopristina.
3. ***Enterococcus.*** El tratamiento de la endocarditis por enterococos u otra infección grave por estos microorganismos suele necesitar la acción sinérgica de un β-lactámico (penicilina o amoxicilina) o glucopéptido (como la vancomicina) con un aminoglucósido en dosis sinérgicas. Las cefalosporinas carecen de actividad frente a *Enterococcus*. El linezolid es bacteriostático frente a los enterococos resistentes a la vancomicina, pero se ha utilizado con buenos resultados como monoterapia en casos de infección grave por enterococos. Otros antibióticos activos frente a estos microorganismos son la daptomicina y la quinupristinadalfopristina (activa frente a *Enterococcus faecium,* pero no frente a *Enterococcus faecalis*). Las nitrofurantoínas, las quinolonas como el ciprofloxacino y la doxiciclina también son activas frente a los enterococos, pero sólo deben usarse en infecciones de las vías urinarias tras disponer de los resultados del antibiograma.
4. ***P. aeruginosa.*** Las infecciones graves por *Pseudomonas* (p. ej., bacteriemia, ectima gangrenoso) pueden necesitar la combinación sinérgica de β-lactámicos antipseudomonas (como la piperacilina o la cefepima) y un

aminoglucósido. Otras opciones de tratamiento comprenden la monoterapia con un β-lactámico antipseudomonas, imipenem o meropenem, ciprofloxacino o aztreonam. Puede aparecer resistencia con el tratamiento, con lo que éste no será eficaz.

5. **Especies de Candida.** *Candida albicans* suele ser sensible al fluconazol, la amfotericina B, la caspofungina, la micafungina, la anidulafungina y el voriconazol. *C. glabrata* y *C. krusei* tienen menos sensibilidad al fluconazol (sensibilidad del 85 % y el 5 %, respectivamente), pero sí suelen ser sensibles a la amfotericina B, la caspofungina y el voriconazol. Otras dos especies de *Candida* que se observan por lo general (*Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*) suelen mostrar sensibilidad al fluconazol, la amfotericina B, el voriconazol y las equinocandinas, pero son menos sensibles al itraconazol. Los fármacos más recientes, como el posaconazol, no suelen utilizarse como tratamiento de primera línea frente a *Candida*.
6. ***Aspergillus.*** Hay especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger*) resistentes al fluconazol. En un estudio de amplio alcance de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunosuprimidos, el voriconazol se mostró más eficaz que la amfotericina B. Además de estos dos fármacos, las equinocandinas también son activas en la aspergilosis invasiva. La politerapia con equinocandinas y voriconazol se ha utilizado con eficacia en pacientes con aspergilosis invasiva, pero no se dispone de estudios aleatorizados a gran escala.
7. **Neumonía por *Pneumocystis*.** El tratamiento de elección de la NPC es el trimetoprima-sulfametoxazol en dosis elevadas (5 mg/kg i.v. cada 8 h). Si la PaO_2 es inferior a 70 mm Hg, se añaden 40 mg v.o. de prednisona cada 12 h, durante 5 días, y a continuación, 20 mg/día durante 11 días. Otras opciones terapéuticas empleadas habitualmente para la NPC son la pentamidina (intravenosa) o la atovacuona (oral).
8. **Citomegalovirus.** Los CMV pueden causar diversas afecciones orgánicas. La neumonía por CMV suele tratarse con dosis elevadas de ganciclovir (2,5 mg/kg i.v. cada 8 h) con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). La retinitis por CMV puede tratarse con valganciclovir oral o ganciclovir intravenoso. Otros antivíricos activos frente a los CMV son el foscarnet y el cidofovir.

IV. INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE HEMOCITOBLASTOS

El tratamiento de los receptores de trasplantes de hemocitoblastos con infección es en extremo complejo y depende de diversos factores: tipo de trasplante, infecciones latentes en el receptor, cronología de la reconstitución humoral y celular, aparición de enfermedad de injerto contra hospedador, pauta de acondicionamiento y tiempo posterior al trasplante. Existen varias revisiones de alta calidad sobre la infección en receptores de trasplante de hemocitoblastos, cuya referencia se encuentra al final del capítulo

A. Evaluación de la infección con un abordaje temporal

Un método clásico para evaluar la infección en los pacientes con trasplante de médula ósea consiste en dividir las inmunodeficiencias del trasplante y la

sensibilidad de los patógenos en tres períodos separados: antes del injerto, poco después del injerto y tiempo después del injerto. El injerto se define como el tiempo en el que un paciente puede mantener un recuento absoluto de neutrófilos de más de 500/µl y un recuento de plaquetas de más de 20 000/µl durante 3 o más días consecutivos sin transfusión.

1. **Antes del injerto (fase I: por lo general, primer mes tras el trasplante).** Los patógenos que probablemente causen infección en esta fase son:
   - Virus: VHS, virus entéricos y respiratorios estacionales.
   - Bacterias: *S. epidermidis, S. aureus,* estreptococos *viridans,* especies de *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* y otros bacilos gramnegativos
   - Hongos: especies de *Candida*, *Aspergillus*.
2. **Poco después del injerto (fase II: por lo general, primeros 30 a 100 días tras el trasplante).** Los patógenos que probablemente causen infección en esta fase son:
   - Otros virus del herpes humanos como el VEB, los virus respiratorios estacionales y virus entéricos.
   - Bacterias: *L. monocytogenes,* especies de *Legionella, S. epidermidis,* especies de *Streptococcus* y *S. aureus.*
   - Hongos: *Aspergillus* y otros hongos (p. ej., *Zygomycetes, Pseudallescheria boydii*) y *Pneumocystis.*
   - Parásitos: *Toxoplasma gondii* y *S. stercoralis.*
3. **Tiempo después del injerto (fase III: por lo general, más de 100 días después del trasplante).** Los patógenos que probablemente causen infección en esta fase son:
   - Virus: VVZ, VEB y otros virus del herpes humanos (p. ej., CMV, virus del herpes humano 8), hepatitis B, hepatitis C, virus respiratorios estacionales y virus entéricos.
   - Bacterias: bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis.*
   - Hongos: *Pneumocystis, Aspergillus* y otros hongos.
   - Parásitos: *T. gondii.*

V. PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Debido al elevado índice de infección en los pacientes con cáncer, y a la morbilidad y la mortalidad asociadas, múltiples estudios han evaluado estrategias de prevención frente a infecciones micóticas, bacterianas y víricas en diferentes poblaciones de pacientes oncológicos.

A. Profilaxis de la infección en pacientes no tratados con trasplante de hemocitoblastos

1. **Profilaxis antibacteriana.** Durante los últimos 30 años se han efectuado múltiples estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre la profilaxis antibiótica en pacientes neutrocitopénicos afebriles, obteniéndose diferentes resultados. En muchos de los estudios se han observado reducciones de las afecciones febriles al usar la profilaxis antibiótica durante la neutrocitopenia afebril, pero se ha detectado la aparición de efectos secundarios importantes, entre los que se encuentran la superinfección micótica y la aparición de

microorganismos resistentes. Los antibióticos profilácticos que más se han estudiado han sido los antibióticos no absorbibles por vía oral para la descontaminación gastrointestinal selectiva (p. ej., aminoglucósidos, vancomicina oral) y antibióticos absorbidos por vía sistémica como TMP-SMZ y las fluoroquinolonas. A partir de estudios anteriores, no se recomienda la utilización de antibióticos no absorbibles por vía oral como profilaxis en los pacientes neutrocitopénicos afebriles con cáncer, si bien no existe acuerdo en cuanto al uso de TMP-SMZ y las quinolonas.

a. **Trimetoprima-sulfametoxazol.** Los estudios sobre el uso de TMP-SMZ han mostrado principalmente un cierto descenso en los índices de infección en la neutrocitopenia afebril, con escasos efectos sobre la mortalidad global. La aparición de microorganismos resistentes y de una posible depresión medular son inconvenientes importantes en el uso profiláctico sistemático de TMP-SMZ. Las directrices actuales IDSA 2011 para el uso de antimicrobianos en pacientes neutrocitopénicos con cáncer recomiendan el uso profiláctico de TMP-SMZ sólo para la NPC en pacientes de riesgo.

b. **Fluoroquinolonas.** Se ha estudiado ampliamente el uso de las quinolonas por vía oral como profilaxis en pacientes neutrocitopénicos afebriles, obteniéndose diversos resultados. Se ha observado que el uso de fármacos como el ciprofloxacino en estudios clínicos aleatorizados reduce las infecciones por bacilos gramnegativos, pero aumenta las infecciones por microorganismos resistentes y cocos grampositivos. En estudios más recientes sobre el levofloxacino se ha demostrado una mejoría de los resultados. Las directrices actuales IDSA 2011 para el uso de antimicrobianos en pacientes oncológicos neutrocitopénicos recomiendan tener en cuenta el uso profiláctico de las quinolonas en los pacientes neutrocitopénicos. Sin embargo, en un reciente metaanálisis de la profilaxis antibiótica en pacientes con neutrocitopenia se observó una posible disminución de la mortalidad con el uso de fluoroquinolonas.

2. **Profilaxis antimicótica.** Las directrices IDSA 2011 para la profilaxis antimicrobiana en pacientes neutrocitopénicos no recomiendan el uso de fluconazol como profilaxis antifúngica y sí tener en cuenta el uso de posaconazol. En diversos estudios se ha observado una disminución de las infecciones micóticas y las mortalidades asociadas en los pacientes tratados con profilaxis con fluconazol y posaconazol. Están en marcha otros estudios para poblaciones oncológicas específicas, como las afectadas por leucemia mieloide aguda. El uso de nuevos fármacos como el posaconazol ha dado lugar a una disminución de las infecciones fúngicas y a una mejora de la supervivencia global, pero con un aumento de los efectos secundarios en los pacientes con neutrocitopenia.
3. La **profilaxis antivírica** con aciclovir administrado por vía oral en los pacientes con positividad para Ac del VHS reduce la frecuencia de infección mucocutánea por VHS.

B. Profilaxis de la infección en el trasplante de hemocitoblastos

La American Society for Blood and Marrow Transplantation y la IDSA recomiendan la profilaxis para bacterias encapsuladas, *Pneumocystis*, VHS y VVZ (con tratamiento profiláctico o preventivo para CMV), y profilaxis antifúngica en pacientes tratados con corticoesteroides de forma crónica y hasta que se produzca el injerto. Además, recomiendan la profilaxis antibiótica para pacientes sometidos a procedimientos odontológicos como las directrices actuales de la American Heart Association para la profilaxis de la endocarditis.

1. **Profilaxis bacteriana.** No existen recomendaciones para el uso de antibióticos específicos para la profilaxis bacteriana en pacientes sometidos a trasplante de hemocitoblastos. Los médicos que usan antibióticos para la profilaxis de microorganismos encapsulados tras el trasplante deben elegir los fármacos según factores como los patrones de resistencia antimicrobiana local. Puede utilizarse IGIV en los pacientes con hipogammaglobulinemia grave durante el principio de la fase posterior al injerto.
2. **Profilaxis micótica.** En la actualidad se recomienda el uso de 400 mg/día de fluconazol por vía oral hasta el injerto.
3. **Profilaxis para NPC y toxoplasmosis.** Un comprimido diario de doble potencia de TMP-SMZ o tres veces a la semana. La profilaxis frente a NPC debe iniciarse antes del trasplante.
4. **Profilaxis vírica.** Existen numerosas estrategias (profilaxis o prioritaria) para reducir la incidencia de infección y la reactivación por CMV en pacientes con trasplante de hemocitoblastos. Una de ellas es el uso de ganciclovir (5 g/kg i.v. cada 12 h durante 1 semana) y a continuación 5 días a la semana hasta el día 100 posterior al trasplante en pacientes seropositivos de riesgo. Se recomienda la profilaxis frente a la reactivación del VHS en receptores de trasplante seropositivos para el VHS. Puede administrarse aciclovir (200 mg v.o. tres veces al día) al inicio del acondicionamiento hasta el injerto o la resolución de la mucositis.
5. **Otras estrategias profilácticas**
   a. **Vacunación.** Las siguientes vacunas suelen administrarse de 12 a 24 meses antes del trasplante de hemocitoblastos en los adultos: toxoide tetánico-diftérico, series de hepatitis B, vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, vacuna de la gripe y vacuna de la poliomielitis inactivada. Están contraindicadas las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (triple vírica), y la vacuna contra la varicela. No se han establecido todavía recomendaciones sobre el uso de la vacuna antimeningocócica o la recién elaborada vacuna frente a tétanos-difteria-tos ferina acelular para los adultos debido a la escasez de datos disponibles.
   b. **Medidas para el control de la infección.** Los receptores de un trasplante de hemocitoblastos, los cuidadores y los profesionales sanitarios deben prestar una atención estricta a las medidas para el control de la infección, en especial una rigurosa atención al lavado de las manos. Algunos aspectos característicos del control de la infección son:
      - Durante la estancia en el hospital, hay que prestar una rigurosa

atención a las corrientes y a la filtración de aire, la posible exposición a la construcción en el entorno hospitalario y la exposición a profesionales sanitarios con infecciones aparentemente leves, como una conjuntivitis por adenovirus.

- Los receptores de trasplante de hemocitoblastos deben evitar la exposición a los virus respiratorios y entéricos (uso de mascarillas quirúrgicas durante el contacto cercano con personas con afecciones respiratorias).
- Hay que reducir al mínimo el contacto con mascotas enfermas; hay que mantener a las mascotas en un estado de salud excelente.
- Los pacientes deben evitar el contacto con reptiles, pollos, patos y mascotas exóticas.
- Los pacientes deben evitar el agua de pozos.n
- Hay que prestar una rigurosa atención a las prácticas de seguridad alimenticia (p. ej., uso de tablas para cortar específicas, limpieza de superficies y de cuchillos tras cada uso, y lavado de todos los productos) de cualquier persona que intervenga en la preparación de las comidas para los receptores de un trasplante de hemocitoblastos.
- Se recomienda seguir una dieta con escasos microorganismos (se prefieren los alimentos cocinados; se evitarán el sushi y los platos elaborados con huevos crudos).
- Según las directrices actuales del Advisory Committee on Immunization Practices, debe vacunarse a los familiares y a los contactos domésticos. En la actualidad, los familiares y los contactos domésticos de los pacientes deben recibir todas las vacunas establecidas para su edad y las vacunas de la gripe, hepatitis A, triple vírica y varicela, si está indicado. Debe evitarse la vacuna oral de la poliomielitis. Puede accederse a la información actualizada sobre las vacunas en www.cdc.gov/vaccines.

Lecturas recomendadas

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977–987.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49(RR-10):1–128.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule–United States, October 2005-September 2006. *MMWR.* 2005;54(48):Q1–Q4.

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.*

2007;356:348–359.
Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353:988–998.
Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:427–431.
Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):979–995.
Garey KVV, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infec Dis.* 2006;43:25–31.
Hall K, Farr B. Diagnosis and management of long-term central venous catheter infections. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:327–334.
Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol.* 2003;41:838–840.
Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infec Dis.* 2006; 42:1813–1814.
McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2005;353:2442–2449.
Mermel L, Farr B, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1249–1272.
Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161–189.
Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphyloccal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis.* 2009:49:1187–1194.
Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screen and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTRA/ASBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:249–261.
Rubin RH, Young LS. *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host*. New York: Kluwer Academic Klenum Publishers; 2002.
Sable CA, Donowitz GR, Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1994;18:223.
Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):451–466.
Sung L, Nathan P, Shabbir MH, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes

of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147:400–411.
Van Burik J, Weisdoft D. Infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
Vetter E, Torgerson C, Feuker A, et al. Comparison of the BACTEC MYCO/F lytic bottle to the isolator tube, BACTEC Plus Aerobic F/bottle, and BACTEC Anaerobic Lytic/10 bottle and comparison of the BACTEC Plus Aerobic F/bottle to the isolator tube for recovery of bacteria, mycobacteria and fungi from blood. *J Clin Microbiol*. 2001;39(12):4380– 4386.
Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346(4):225–234.
Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391–1402.

28 Tratamiento con hemoderivados, hemorragia y coagulación

Mary R. Smith y NurJehan Quraishy

En los pacientes con neoplasias malignas son frecuentes los trastornos de los mecanismos hemostáticos. El cáncer activo es responsable del 20 % de los nuevos episodios de tromboembolia venosa (TEV). Los pacientes con un TEV de etiología desconocida presentan un riesgo del 10 % de sufrir cáncer en los 2 años siguientes. Las alteraciones asociadas a episodios tromboembólicos causan más morbilidad y mortalidad que los trastornos que producen hemorragias.

I. TROMBOEMBOLIA EN EL CÁNCER

A. Fisiopatología

El riesgo tromboembólico asociado a las neoplasias refleja un desequilibrio entre la cifra de trombocitos, la función trombocítica, las cifras de factores de la coagulación y la generación de tromboplastinas en comparación con los valores de inhibidores de la hemostasia y la actividad fibrinolítica. La trombosis puede ser leve y localizada, o diseminada y asociada a afectación multiorgánica. También puede observarse una hemorragia de gravedad diversa asociada a los episodios tromboembólicos.

1. Los **factores que pueden afectar al riesgo de sufrir tromboembolia** varían ampliamente entre los pacientes, y son:
   - Tipo específico de tumor: adenocarcinomas (ovario, páncreas, colon, estómago, pulmón y riñón).
   - Estado nutricional del paciente.
   - Tipo de quimioterapia.
   - Respuesta a la quimioterapia (p. ej., síndrome de lisis tumoral).
   - Función hepática y renal.
   - Inmovilidad del paciente y estasis venosa.
     - Cirugía (duplica el riesgo de TEV y triplica el riesgo de embolia pulmonar, en comparación con los pacientes sin afección tumoral).
     - Catéteres arteriales y venosos.
2. Los **factores que pueden iniciar la formación de un trombo** son comunes a muchos tipos de cáncer:
   - Las células tumorales circulantes se adhieren al endotelio vascular y constituyen un nido para la formación del coágulo.
   - Los tumores pueden afectar al vaso mediante la destrucción del

endotelio, facilitando la formación del coágulo.

- La neovascularización asociada a muchos tumores puede estimular la coagulación.
- La trombosis arterial asociada a algunos tumores puede deberse a vasoespasmo.
- Se produce un estado de hipercoagulación sistémica (p. ej., disminución de la proteína C).
- La compresión externa de los vasos por masas tumorales impide el flujo sanguíneo, y provoca estasis y la aparición de coágulos.

3. Entre las **alteraciones trombocíticas asociadas a un mayor riesgo de tromboembolia** se encuentran la trombocitosis y el aumento de la adhesión y la agregación plaquetarias. Los tumores pueden producir sustancias que provocan el aumento de la agregación plaquetaria con la posterior liberación de factor plaquetario 3 y la consiguiente aceleración de la coagulación.

B. Síndromes clínicos

Existen varios síndromes clínicos asociados al estado de hipercoagulabilidad de los tumores malignos y a su tratamiento.

1. La **coagulación intravascular diseminada (CID)** es un síndrome con numerosos signos, síntomas y alteraciones analíticas (tabla 28-1). Hasta el 90 % de los pacientes con neoplasias metastásicas presenta alguna manifestación analítica de CID, aunque sólo un pequeño porcentaje sufre algún tipo de morbilidad por el proceso de coagulación o la posterior depleción de factores de coagulación y la consiguiente hemorragia consecuencia de la CID. En algunas situaciones, el factor que inicia la CID es evidente, pero en otros casos se desconoce.

TABLA 28-1 Diagnóstico analítico de coagulación intravascular diseminada

Pruebas analíticas	CID aguda	CID crónica
Detección		
TP, TTPA	Generalmente prolongados	Normal
Trombocitos	Generalmente disminuidas	Normal o ligeramente disminuidas
Fibrinógeno	Generalmente disminuido, pero puede ser normal*	Generalmente normal*
Confirmación†		
Monómero de fibrina	Positivo	Positivo
PDF	Muy positivos	Positivos
Dímero D	Positivo	Positivo
Tiempo de trombina	Normal o anómalo	Generalmente normal
Análisis de factores	Disminución de factores V y VIII	Factores V y VIII normales
Antitrombina III	Puede estar disminuida	Generalmente normal

CID, coagulación intravascular diseminada; PDF, productos de degradación del fibrinógeno; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado.
*El fibrinógeno suele estar elevado en las neoplasias malignas avanzadas o en la leucemia aguda no complicada con CID. Por tanto, un valor de fibrinógeno normal puede estar realmente disminuido para el estado fisiológico del paciente.
†Los cambios indicados sirven de confirmación si existen; la ausencia de los hallazgos indicados en algunas de las pruebas de confirmación no descarta el diagnóstico.

Entre los factores habituales que inician la CID se encuentran:

- Sustancias tromboplásticas en gránulos de promielocitos de la leucemia promielocítica aguda (la CID puede empeorar con el tratamiento). En muchos pacientes se observa fibrinólisis concurrente.
- Ácido siálico de mucina producida por adenocarcinomas de pulmón o del tubo digestivo.
- Tripsina liberada por el cáncer de páncreas.
- Alteración de la fibrinólisis asociada al carcinoma hepatocelular.
- En cualquier paciente, la CID puede inducirse por una sepsis u otras causas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

2. **Anticoagulante lúpico en el cáncer.** El anticoagulante lúpico es un anticuerpo antifosfolipídico (inmunoglobulina G o M). Se ha documentado que los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian a diversas neoplasias (p. ej., tricoleucemia, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström y carcinomas). El anticoagulante lúpico produce una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), pero paradójicamente, se asocia a un mayor riesgo de trombosis.
3. **Síndrome de Trousseau (tromboflebitis paraneoplásica).** Se sospechará la presencia de una neoplasia en las circunstancias siguientes:
   - Aparición de un episodio tromboembólico sin causa aparente en una

persona de más de 40 años.

- Trombosis que aparecen en localizaciones inusuales.
- Trombosis que afectan a venas superficiales y profundas.
- Trombosis migratorias.
- Trombosis que tienden a no responder a los tratamientos anticoagulantes «habituales».
- Trombosis sin causa aparente que se produce en más de una ocasión.

4. **Episodios trombóticos que se producen tras la cirugía** de tumores de pulmón, ovario, páncreas o estómago.
5. Puede observarse **endocarditis trombótica no bacteriana** asociada a un carcinoma de pulmón. Dichos trombos se forman por acumulación de trombocitos y fibrina. La válvula mitral es su punto de origen más habitual de estos trombos, que embolizan con frecuencia.
6. La **púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)** es un síndrome poco conocido que se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre, signos y síntomas neurológicos fluctuantes, e insuficiencia renal aguda. La PTT y el síndrome hemolítico urémico (trombocitopenia, hemólisis e insuficiencia renal aguda) se han asociado a neoplasias malignas sin tratar, así como a diversos fármacos para la terapia del cáncer. El fármaco más documentado es la mitomicina, aunque también pueden asociarse a estos síndromes fármacos como la bleomicina, el cisplatino, la ciclofosfamida, la gemcitabina y los alcaloides de la vinca. La PTT puede ser difícil de diagnosticar en este contexto, ya que la quimioterapia inhibe la producción de trombocitos, algunos fármacos pueden afectar a la función renal y muchas de las manifestaciones de la CID son similares a las de la PTT. Se requiere una revisión meticulosa de la extensión de sangre periférica para identificar los cambios eritrocíticos que asociados al proceso hemolítico microangiopático.

   Cada vez son más numerosos los datos que indican que se observa lesión endotelial asociada a la PTT. En muchos pacientes con PTT, las cifras de proteasas que escinden el factor de Von Willebrand (ADAMTS13) son muy bajas o no se detectan, lo que conduce a la acumulación de grandes multímeros inusuales de este factor y a la consiguiente agregación plaquetaria. Se piensa que la actividad proteolítica de escisión del factor de Von Willebrand (FvW) está inhibida por anticuerpos IgG contra una proteasa de escisión del FvW.

   El pronóstico de los pacientes con PTT es desfavorable y su tratamiento ha sido diverso. La plasmaféresis y la transfusión de plasma fresco congelado (PFC) parecen ser las mejores opciones terapéuticas. La plasmaféresis se usa con mayor frecuencia, ya que no sólo repone la proteasa de escisión del FvW perdida o disminuida en los pacientes con PTT, sino que también elimina el anticuerpo contra esta proteasa.

   Las complicaciones de las transfusiones de trombocitos no son tan frecuentes en la PTT asociada a neoplasias malignas y trasplante de médula ósea como en otros casos de PTT; por tanto, la transfusión de trombocitos

puede usarse especialmente cuando existe una amenaza de hemorragia.

7. Tromboembolia asociada a la quimioterapia

a. El **uso de catéteres centrales arteriales y venosos** ha facilitado en gran medida la administración de quimioterapia, aunque todos estos catéteres se asocian a un aumento del 5 % del riesgo de sufrir trombosis vascular. El nivel de riesgo es inferior al que se sospechó en un principio. En estudios clínicos aleatorizados recientes se ha evaluado el uso empírico de dosis bajas de warfarina (1 mg/día) o dosis bajas de heparina de bajo peso molecular (HBPM), y ninguno de los fármacos demostró reducir las trombosis sintomáticas asociadas al catéter. El riesgo de este tipo de trombosis parece ser mayor en los niños. En un reciente estudio de aleatorizado de amplio alcance se observó un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con dosis bajas de warfarina.

b. Numerosos antineoplásicos causan una flebitis química importante. Los fármacos que suelen producirla con más frecuencia son la mecloretamina (mostaza nitrogenada), las antraciclinas, las nitrosoureas, la mitomicina, el fluorouracilo, la dacarbazina y las epipodofilotoxinas.

c. La **L-asparaginasa** inhibe la síntesis de proteínas, incluidos los factores de coagulación, y esta inhibición puede causar hemorragia o trombosis. Los pacientes con trastornos de la hemostasia preexistentes presentan un riesgo especial de sufrir complicaciones cuando se utiliza L-asparaginasa. Esta también disminuye la actividad de la antitrombina III (AT-III).

d. El **tamoxifeno** utilizado como fármaco complementario se ha asociado a un aumento de dos a seis veces el riesgo de episodios tromboembólicos. Este efecto puede aumentarse cuando se combina con antineoplásicos. Cuando el tamoxifeno se usa en la prevención primaria, el riesgo de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar es del 1,6 % y del 3 %, respectivamente. Otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el raloxifeno, también se asocian a un aumento del riesgo de episodios tromboembólicos. Los inhibidores de la aromatasa tienen un menor riesgo de causar tromboembolia que el tamoxifeno, y su uso se prefiere en las mujeres posmenopáusicas, sobre todo si existen otros factores de riesgo de sufrir trombosis.

e. Los **estrógenos** pueden aumentar el riesgo de tromboembolia, lo que probablemente se debe, al menos en parte, a una disminución de la proteína S y un aumento de los factores de la coagulación.

f. El **síndrome de la vena cava superior** se asocia casi siempre a trombosis en el sistema venoso torácico por encima de la localización de la obstrucción, y puede provocar trombosis de las extremidades superiores.

g. El **tratamiento antiangiógeno o dirigido** puede asociarse a un aumento importante del riesgo de sufrir episodios de TEV. La talidomida y la lenalidomida combinadas con corticoesteroides o quimioterapia antineoplásica aumentan el riesgo de TEV sintomática en pacientes con mieloma múltiple. La profilaxis con dosis bajas de tratamiento anticoagulante no se ha evaluado formalmente en este grupo de pacientes.

C. Principios del tratamiento de la trombosis paraneoplásica

1. Trombosis vascular aislada

a. Recomendaciones generales. El tratamiento debe ir dirigido a controlar la neoplasia. Como anticoagulante, la heparina es superior a la warfarina en estos pacientes. En algunos pacientes con tromboembolia paraneoplásica, se han utilizado la warfarina y los antiagregantes plaquetarios con diversos grados de eficacia. El uso de heparina, warfarina y antiagregantes plaquetarios en monoterapia o en politerapia puede asociarse a la normalización de los parámetros hemostáticos. A pesar de ello, los pacientes con tumores malignos no suelen responder al tratamiento anticoagulante y pueden seguir sufriendo episodios trombóticos aunque reciban un tratamiento adecuado. Hay que utilizar la heparina y la warfarina con gran precaución en los pacientes con cáncer, ya que la hemorragia en las zonas de necrosis tumoral puede ser peligrosa. El uso de tratamiento anticoagulante suele estar contraindicado en los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central. El cáncer con una gran masa tumoral es una contraindicación relativa, en especial si se sospecha necrosis tumoral central y particularmente si la lesión se localiza en el mediastino o el espacio pleural.

La decisión de tratar la tromboembolia que aparece en un paciente con un tumor maligno puede resultar difícil. Hay que sopesar rigurosamente los riesgos del tratamiento frente a los beneficios esperados. La expectativa de vida del paciente, el tratamiento simultáneo y el tipo de neoplasia maligna también influyen en la decisión.

b. Heparina. Pueden utilizarse dosis bajas de heparina (5 000 UI s.c. cada 12 h) para proteger a los pacientes con cáncer de la aparición de tromboembolia durante los períodos perioperatorios.

La heparina puede utilizarse como tratamiento inicial o prolongado de los episodios tromboembólicos en pacientes con neoplasias malignas, y puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. En general, se prefiere la vía intravenosa para el tratamiento inicial, de forma que el efecto anticoagulante empieza inmediatamente y puede lograrse con facilidad el ajuste de las dosis. Se administra una dosis inicial de 5 000 UI (70 UI/kg) de heparina en inyección rápida, seguida de 1 000-1 200 UI (15 UI/kg)/h en forma de infusión continua. Debe comprobarse el TTPA 1 h después de la inyección rápida inicial de heparina, para asegurarse de que el paciente puede heparinizarse (no presenta déficit de AT-III), 6 h después del inicio del tratamiento y 6 h después de cualquier cambio en la dosis de heparina. Puede parecer que algunos pacientes con neoplasias malignas no responden a la heparina; con toda probabilidad, esto refleja unas cifras bajas de AT-III debido a una producción deficiente o un aumento del consumo, circunstancias que son posibles en los pacientes con cáncer. (El tratamiento con infusión de L-asparaginasa se ha asociado a una disminución de las cifras de AT-III.) Mientras la actividad de la AT-III se sitúe por encima del 50 % de lo normal, suele

alcanzarse el efecto anticoagulante deseado si se administran las dosis adecuadas de heparina. Si la actividad de la AT-III es inferior al 50 % de lo normal, puede sustituirse la AT-III usando concentrados de AT-III o PFC.

La heparina puede administrarse por vía subcutánea para el tratamiento tanto agudo como crónico de la tromboembolia paraneoplásica. Puede que el uso de la vía subcutánea sea menos deseable para el tratamiento de los episodios agudos porque el inicio del efecto anticoagulante es algo más lento (2-3 h), y el ajuste del efecto terapéutico puede ser más difícil. Para el tratamiento crónico, puede considerarse el uso de heparina por vía subcutánea siempre que el paciente pueda aplicarse la inyección dos veces al día y controlarse cada semana el TTPA. En un paciente que ha estado recibiendo heparina intravenosa, la mitad de la dosis total recibida en las 24 h anteriores deberá administrarse por vía subcutánea dos veces al día (p. ej., 1 000 UI/h por infusión i.v. equivalen a 12 000 UI s.c. dos veces al día). En el paciente que empezó con heparina subcutánea, la dosis inicial es de 7 500-10 000 UI s.c. dos veces al día. Deberá comprobarse el TTPA 6 h después de la tercera dosis de heparina. Por lo demás, el TTPA debe comprobarse 6 h después de una dosis subcutánea de heparina. El objetivo para el TTPA debe ser similar al de la heparina intravenosa, es decir, una y media a dos veces el TTPA basal del paciente.

Las HBPM deben considerarse el tratamiento o el fármaco de elección para la prevención de la TEV en pacientes con neoplasias malignas. Se prefiere la HBPM a la heparina no fraccionada, ya que puede administrarse de forma ambulatoria con mayor facilidad y tiene un menor riesgo de causar trombocitopenia asociada a la heparina. La HBPM puede tener efectos antineoplásicos específicos aparte de su efecto para reducir la TEV. Existen diversos estudios clínicos en marcha diseñados para evaluar este efecto antineoplásico. En el paciente con disfunción hepática o renal, o debilidad o desnutrición significativas está indicado el control de la HBPM. Deben usarse los valores de anti-Xa, ya que el TTPA no sirve de indicador del efecto anticoagulante de la HBPM.

c. Warfarina. Antiguamente, la warfarina era el fármaco de elección para el tratamiento crónico de los episodios tromboembólicos paraneoplásicos. Su uso en este contexto es preocupante porque este tipo de pacientes con frecuencia recibe numerosos fármacos que pueden alterar su respuesta a la warfarina. Otro problema del uso de la warfarina en los pacientes con cáncer es la aparición de púrpura fulminante, complicación que puede deberse a unos valores de proteína C inferiores a los normales en pacientes con CID antes de iniciar el tratamiento con warfarina. Esta no debe utilizarse como fármaco primario para tratar episodios de TEV ni en la prevención de episodios en pacientes con tumores malignos.

d. El **uso de antiagregantes plaquetarios** como el ácido acetilsalicílico,

otros antiinflamatorios no esteroideos y el dipiridamol ha mostrado diversos grados de eficacia en la prevención de episodios tromboembólicos repetidos en pacientes con neoplasias malignas. Hay que tener precaución con el uso de estos fármacos, sobre todo en los pacientes trombocitopénicos, porque el riesgo de hemorragia asociada a trombocitopenia es mayor.

e. Tratamiento fibrinolítico. El cáncer diseminado es una contraindicación relativa para el tratamiento fibrinolítico.

f. Los **dispositivos de interrupción vascular,** como los filtros para la vena cava inferior, sólo deben usarse en los pacientes que no toleran el tratamiento anticoagulante o que sufren embolias mientras reciben un tratamiento anticoagulante adecuado.

g. El **tratamiento anticoagulante** debe mantenerse durante el período en que el paciente reciba tratamiento antineoplásico o presente signos de cáncer activo.

2. Coagulación intravascular diseminada. El tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en:

- Corregir urgentemente el shock, si está presente.
- Tratar la enfermedad subyacente. Cuando no se puede tratarse, no es probable que la CID que aparece como complicación pueda tratarse con eficacia.
- Reponer los componentes perdidos (p. ej., trombocitos, factor antihemofílico [FAH] crioprecipitado para el fibrinógeno y factor VIII, PFC para otros factores) si existe una hemorragia clínicamente significativa.
- Considerar el uso de heparina sólo en las situaciones siguientes:
  - En los pacientes con leucemia promielocítica aguda (v. cap. 18).
  - Cuando existen indicios claros de lesión orgánica progresiva debida a trombosis microvascular.
  - Si aparece trombosis venosa.

Es más probable que estas dos últimas complicaciones de la CID se produzcan como parte del SRIS; es necesario tratar la causa del SRIS, además de administrar el tratamiento con heparina. No existen datos que indiquen que el tratamiento crónico con warfarina tenga algún valor en el tratamiento de la CID crónica que se observa en algunos pacientes con neoplasias si no existe trombosis. La warfarina puede predisponer a la aparición de púrpura fulminante en presencia de CID crónica debido a una carencia adquirida de proteína C.

II. HEMORRAGIA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

A. Invasión tumoral

Se sabe que la hemorragia puede ser un signo de alerta de la existencia de cáncer. El esputo hemoptoico puede indicar la presencia de un carcinoma de pulmón, la hematuria puede ser un signo de carcinoma vesical o renal, la sangre en las heces puede deberse a un carcinoma del tubo digestivo y la hemorragia vaginal posmenopáusica puede deberse a un carcinoma endometrial. En cada una de estas

situaciones, la hemorragia puede relacionarse directamente con las propiedades invasivas del cáncer y la alteración de la integridad de los tejidos sanos.

B. Alteraciones de la hemostasia

Con frecuencia, la hemorragia en los pacientes oncológicos no se debe a los efectos directos de la neoplasia, sino más bien a efectos indirectos del cáncer o del tratamiento sobre uno de los componentes del sistema de la hemostasia. Debido a la frecuencia y a los problemas especiales de tratamiento causados por las alteraciones del sistema de la hemostasia en estos pacientes, es importante considerar con detalle las posibles causas y las medidas de corrección.

1. El **aumento de la fragilidad vascular** puede deberse al tratamiento crónico con corticoesteroides, a desnutrición crónica o a «púrpura senil». La hemorragia no suele ser importante, pero es frecuente la aparición de equimosis, sobre todo alrededor de los puntos de acceso intravenoso. No se necesita tratamiento hemostático.
2. La **trombocitopenia** puede producirse por diversos motivos. Algunas de las causas más frecuentes son:
   - **a. Quimioterapia y radioterapia**, que suelen causar una disminución de la producción de trombocitos. Mientras se trata a los pacientes, deben realizarse hemogramas seriados.
   - **b.** La **invasión o sustitución de la médula ósea** que causa trombocitopenia suele observarse solamente en las leucemias o los linfomas, aunque puede aparecer en otros tumores malignos que invaden la médula ósea.
   - **c.** La **esplenomegalia con secuestro esplénico** es más habitual en la leucemia o el linfoma.
   - **d.** El **déficit de folato** con disminución de la producción de trombocitos es frecuente en los pacientes oncológicos debido a una nutrición deficiente. La anamnesis de la dieta proporcionará los indicios para establecer el diagnóstico.
   - **e. Púrpura trombocitopénica inmunitaria provocada por neoplasias.** Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas (p. ej., leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin) suelen presentar púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), que también puede ser el síntoma inicial de una neoplasia no hematológica. Por lo general, la PTI mejora con la administración de prednisona a razón de 1 (mg/ kg)/día, seguida del tratamiento de la neoplasia.
   - **f. Trombocitopenia inmunitaria provocada por fármacos.** Muchos de los fármacos no quimioterápicos usados para tratar a los pacientes con cáncer pueden causar trombocitopenia inmunitaria. Los fármacos que deben tenerse en cuenta son: heparina, vancomicina, antagonistas de los receptores H_2, penicilinas, cefalosporinas, interferón, sulfamidas, diuréticos e hipoglucemiantes.
   - **g.** La **enfermedad injerto contra huésped** que aparece después de un trasplante de médula ósea puede producir trombocitopenia crónica (a menudo aislada) con mediación inmunitaria. El recuento de trombocitos puede responder al aumento de la inmunosupresión.

3. **Alteraciones de la función de los trombocitos.** Deben sospecharse en los pacientes con un recuento de trombocitos normal o casi normal, signos o síntomas de hemorragia y una prolongación documentada del tiempo de hemorragia. La mayoría de los casos son secundarios a efectos farmacológicos, incluido el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos (p. ej., ticarcilina), anti-depresivos (p. ej., tricíclicos), tranquilizantes y alcohol. Cualquier fármaco que el paciente esté tomando debe considerarse como un posible causante hasta que se demuestre lo contrario. La presencia de productos de degradación de la fibrina es una causa habitual de disfunción de los trombocitos en pacientes con cáncer que también presentan CID. La disfunción de los trombocitos puede producirse en pacientes con paraproteinemias malignas a causa del recubrimiento de las superficies de los trombocitos por inmunoglobulinas. Cuando aparece o existe insuficiencia renal en estos pacientes, dicha disfunción aumenta.
4. **Déficit de los factores de coagulación.** Pueden aparecer en pacientes con neoplasias malignas por diversos motivos:
   - La CID aguda (descompensada) reduce la mayoría de los factores de la coagulación en diversos grados.
   - La insuficiencia hepática produce un déficit de todos los factores de coagulación, excepto del factor VIII.
   - La desnutrición provoca déficit de los factores II, VII, IX y X (los factores dependientes de la vitamina K).
   - La fibrinólisis puede deberse a la liberación de urocinasa en el cáncer de próstata o ser secundaria a la CID. Puede producir hipofibrinogenemia, así como productos de degradación de la fibrina, que actúan como anticoagulantes circulantes.
   - En ocasiones, se observan factores de coagulación con alteraciones funcionales. La alteración diagnosticada con mayor frecuencia es la disfibrinogenemia.
5. Pueden aparecer **anticoagulantes circulantes adquiridos** en pacientes con varios tumores diferentes, y muchos de estos anticoagulantes tienen una naturaleza heparinoide. Las asociaciones más habituales se observan con el carcinoma de pulmón y el mieloma. Otros anticoagulantes actúan como antitrombinas, y en este caso, la asociación más frecuente se produce con el carcinoma de mama.
6. **Hemorragia provocada por la quimioterapia y otros fármacos**
   a. La **mitramicina** se usa en escasas ocasiones en la actualidad, pero puede causar disfunción de los trombocitos y disminución de múltiples factores de la coagulación. Casi en la mitad de los pacientes tratados con mitramicina puede aparecer hemorragia debida a estos efectos.
   b. Las **antraciclinas** pueden asociarse a fibrinólisis o fibrinogenólisis primaria y hemorragia.
   c. La **dactinomicina** es un potente antagonista de la vitamina K que causa una síntesis defectuosa de todas las proteínas dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X, proteína C y proteína S).

d. El **melfalán**, la **citarabina**, la **doxorubicina**, la **vincristina** y la **vinblastina** se asocian a disfunción de los trombocitos.

e. Se asocian a PTT: **mitomicina, daunorubicina, citarabina, bleomicina, cisplatino, tamoxifeno, pentostatina, gemcitabina, atorvastatina, clopidogrel, ticlopidina, ciclosporina, sulfamidas, tacrolimús, sirolimús, «crack» (derivado de la cocaína), penicilina, rifampicina, penicilamina, anticonceptivos orales, arsénico, quinidina** y **yodo.**

III. EVALUACIÓN ANALÍTICA DE LA HEMOSTASIA EN LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS MALIGNAS

Alrededor de la mitad de los pacientes con cáncer y aproximadamente el 90 % de los que presentan metástasis sufren alteraciones de uno o varios parámetros sistemáticos de la coagulación (tabla 28-2). Estas alteraciones pueden ser leves al principio de la enfermedad, pero a medida que esta avanza, las alteraciones de la hemostasia se vuelven más intensas. Las pruebas de coagulación seriadas pueden proporcionar al médico un indicio sobre la respuesta al tratamiento o la recidiva de la neoplasia, y tienen más valor que una sola determinación en los pacientes sin síntomas de alteración de la hemostasia.

A. Pruebas de detección de la hemorragia

Las pruebas siguientes proporcionan una serie de detección adecuada: recuento de trombocitos, tiempo de hemorragia o prueba de detección de la función de los trombocitos en sangre, TTPA, tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina y valores de fibrinógeno.

B. Interpretación de las pruebas analíticas de detección

Los resultados anómalos en las pruebas de detección reflejan problemas hematológicos causados por los vasos sanguíneos, los trombocitos o los factores de coagulación. En la siguiente lista se proporcionan datos para la interpretación de los resultados de las pruebas de detección que contribuyen a determinar la causa o causas más probables de la hemorragia del paciente.

TABLA 28-2 Pruebas de coagulación que pueden mostrar una alteración en los pacientes oncológicos sin hemorragia ni trombosis clínicas

Prueba	Resultados habituales en pacientes oncológicos
Antitrombina III	Disminuida
Criofibrinógeno	Presente
Dímero D	Aumentado
Factor plaquetario 4	Aumentado
Factor VIII	Aumentado
Fibrinógeno	Aumentado
Fibrinopéptido A	Aumentado
Fibrinopéptido B	Aumentado
Fibronectina	Disminuida
Monómero de fibrina (soluble)	Presente
Plasmina	Aumentada
Plasminógeno	Disminuido
Productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno)	Presentes
Proteína C	Disminuida
Recuento de trombocitos	Aumentado o disminuido
β-Tromboglobulina	Aumentada

1. **Recuento de trombocitos.** El recuento es normal cuando la cifra se encuentra entre 150 000/μl y 450 000/μl. Si la trombocitopenia es inferior a 100 000/μl, se considerará:
   - Insuficiencia medular.
   - Aumento del consumo de trombocitos.
   - Acumulación esplénica de trombocitos.

   La trombocitosis con un recuento de trombocitos superior a 500 000/μl presenta las siguientes características:
   - Es habitual en pacientes con neoplasias.
   - Puede observarse asociada a ferropenia (p. ej., secundaria a una neoplasia intestinal).
   - No suele plantear riesgo de trombosis arterial salvo que el paciente tenga un trastorno mieloproliferativo.
2. **Tiempo de hemorragia.** Se trata de una prueba de detección útil si el recuento de trombocitos es normal y se sospecha la existencia de una disfunción.
   - Para que el tiempo de hemorragia sea normal, se necesita un recuento de trombocitos normal, una función de los trombocitos normal, y una función normal de los vasos sanguíneos y de los tejidos conjuntivos.
   - La prolongación del tiempo de hemorragia puede deberse a trombocitopenia, alteración de la función de los trombocitos y, en algunas ocasiones, una función inadecuada de los vasos sanguíneos. El tiempo de hemorragia puede estar falsamente prolongado en los ancianos con piel

que parece «papel de seda».

- La fórmula siguiente sirve como regla general para calcular cuál debe ser el tiempo de hemorragia en los pacientes con recuentos de trombocitos de entre 10 000/µl y 100 000/µl. Aunque se obtuvo usando el modelo de Mielke, el principio debe mantenerse todavía para aparatos actuales para el tiempo de hemorragia: tiempo de hemorragia (min) = 30 – ([recuento de trombocitos/µl]/4 000). (La prueba de detección de la función plaquetaria en sangre está sustituyendo al tiempo de hemorragia en numerosos laboratorios. Este método de detección de las alteraciones de la función de los trombocitos parece predecir mejor el riesgo de hemorragia debido a alteraciones de la función de los trombocitos que el tiempo de hemorragia.)

3. **Prolongación del tiempo de protrombina.** Se observa una prolongación del TP cuando existe:
   - Déficit de uno o más de los siguientes factores de coagulación: VII, X, V, II (protrombina) o I (fibrinógeno); el tratamiento con anticoagulantes orales causa un déficit de factores II, VII, IX y X.
   - Anticoagulantes circulantes contra los factores VII, X, V o II.
   - Disfibrinogenemia.
4. **Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado.** Se observa una prolongación del TTPA cuando existe:
   - Déficit de cualquiera de los siguientes factores de la coagulación: XII, XI, IX, VIII, X, V, II o I. El déficit de factor XII no se asocia a hemorragia. Los déficits de los factores Fletcher y Fitzgerald (ambos muy inusuales) también pueden prolongar el TTPA.
   - Anticoagulantes circulantes contra los factores mencionados antes o el inhibidor lúpico.
   - Tratamiento anticoagulante con heparina o anticoagulantes orales.
5. **Prolongación del tiempo de trombina.** La prolongación del tiempo de trombina puede deberse a:
   - Hipofibrinogenemia (cifra de fibrinógeno inferior a 100 mg/dl)
   - Algunas formas de disfibrinogenemia.
   - Productos de degradación de la fibrina-fibrinógeno.
   - Tratamiento con heparina.
   - Paraproteínas.

   Si el tiempo de trombina está prolongado, puede que se necesiten pruebas adicionales para aclarar la causa.
6. **Valor de fibrinógeno bajo.** Al evaluar los resultados de un análisis del fibrinógeno, hay que estar familiarizado con el método que se utiliza. En muchos laboratorios se usan análisis inmunitarios, que miden tanto los fibrinógenos funcionalmente normales como los anómalos. Si se utiliza un análisis de ese tipo, puede emplearse el tiempo de trombina para evaluar la integridad funcional del fibrinógeno. Un valor escaso de fibrinógeno funcional significa que está reducida la producción, el consumo está aumentado o existe un fibrinógeno alterado. El fibrinógeno es una proteína

de la fase aguda de la inflamación que suele estar elevado en las neoplasias malignas avanzadas. Un valor de fibrinógeno dentro de los valores normales en realidad puede estar relativamente bajo para el estado fisiológico del paciente y, por tanto, puede ser un signo de CID (v. tabla 28-1).

C. Datos analíticos en los pacientes con coagulación intravascular diseminada

La CID aguda suele asociarse a hemorragia importante, mientras que la CID crónica puede ser asintomática o asociarse a trombosis. En la tabla 28-1 se muestran las pruebas de detección y de confirmación analítica.

D. Revisión de la extensión periférica

Ante una posible PTT, debe revisarse la extensión periférica buscando la presencia de esquistocitos y una disminución de la cifra de trombocitos.

IV. TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES HEMORRÁGICOS EN PACIENTES CON CÁNCER

A. Tratamiento con hemoderivados

1. Pautas generales

a. Contemplar la transfusión programada con sangre alogénica (homóloga) como algo que debe evitarse. La sangre no carece de riesgos. Hay que tener en cuenta los factores que influirán en el uso de hemoderivados, entre ellos:

- Formas alternativas de tratamiento que puedan controlar la hemorragia (p. ej., medidas tópicas o desmopresina).
- ¿Qué grado de sintomatología presenta el paciente? No debe tratarse una prueba analítica alterada si el paciente no presenta síntomas. Por ejemplo, en los casos con CID crónica puede pre sentarse prolongación tanto del TP como del TTPA y una trom bocitopenia leve o moderada. Si no se puede demostrar la existencia de una hemorragia, no será necesario recurrir a la transfusión.

b. Utilizar el hemoderivado específico que necesita el paciente.

c. Reducir al mínimo las complicaciones de la transfusión usando:

- Sólo la cantidad y el tipo de hemoderivado indicados para el paciente en el contexto clínico específico.
- Hemoderivados con reducción leucocítica, sangre radiada o ambas cosas, cuando esté indicado.

d. Obtener una tipificación HLA (sistema de antígenos leucocitarios humanos) de clase I en el paciente en el momento de establecer el diagnóstico, con el fin de permitir un mejor apoyo de transfusiones de trombocitos.

2. Tratamiento con hemoderivados

a. Transfusiones de hematíes

(1) Formas disponibles de hematíes para transfusión. El principal componente disponible para la transfusión de hematíes son los hematíes.

(2) Criterios para la transfusión de hematíes. En los pacientes oncológicos, es frecuente observar anemia provocada por la quimioterapia, que deberá tratarse preferiblemente con estimulantes

de la eritropoyesis, como la epoetina recombinante y/o antianémicos como el hierro, el ácido fólico y la vitamina B_{12}, cuando puedan aplicarse. Los eritrocitos están indicados para el tratamiento de la anemia sintomática, con el fin de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno incrementando la masa eritrocítica. Los eritrocitos no deben utilizarse para aumentar el bienestar del paciente, facilitar la cicatrización de las heridas, aumentar la presión oncótica o para aumentar la volemia.

La transfusión debe basarse en la valoración clínica y no en un dato analítico. En general, la transfusión de hematíes puede estar indicada en las siguientes circunstancias:

- Hemoglobina inferior a 7 g/dl, si está clínicamente indicado. Un objetivo aceptable para la transfusión es mantener la hemoglobina en cifras de 7 g/dl a 9 g/dl.
- Cualquier concentración de hemoglobina cuando existe una hemorragia aguda mortal con signos de inestabilidad hemodinámica o aporte inadecuado de oxígeno.
- Anemia hemodinámicamente estable con una concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dl con un síndrome coronario agudo (ya sea una angina de pecho o un infarto de miocardio agudo).
- Concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dl que causa o contribuye a causar anemia sintomática (sin otras causas aparentes), con cansancio excesivo, disnea de esfuerzo, síncope o signos como taquicardia, taquipnea e hipotensión ortostática.

(3) Respuesta esperada. Una unidad de concentrado de hematíes aumentará la concentración de hemoglobina aproximadamente 1 g/dl (el hematócrito, un 3 %) en un paciente estable y sin hemorragia. Sin embargo, la respuesta puede variar según el contenido de hemoglobina de la unidad y la volemia del paciente.

(4) Comprobación de la hemoglobina. La hemoglobina se equilibra en 15 min en un paciente estable y sin hemorragia. Se usará la concentración de hemoglobina tras la transfusión junto con el estado clínico del paciente para determinar si se requiere una transfusión de hematíes adicional.

b. Transfusiones de trombocitos

(1) Formas de trombocitos disponibles para transfusión. Los trombocitos pueden prescribirse y transfundirse de varias formas. Dado que en la mayoría de los pacientes con neoplasia maligna existe la posibilidad de que necesiten un administración prolongada de trombocitos, deben reducirse los leucocitos de los productos plaquetarios desde el inicio de la transfusión (v. IV.A.3). En general, en los pacientes que necesitan trombocitos, puede empezarse con la administración de trombocitos (concentrados de trombocitos derivados de sangre) o trombocitos de aféresis (trombocitos de donante único). En numerosos centros hematológicos se ha preparado

la producción de trombocitos de aféresis, producto del que puede disponerse con más facilidad en unos sitios que en otros. No hay datos sólidos que indiquen que empezar con trombocitos de donante único disminuye la incidencia de la aloinmunización. De hecho, el Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group (1997) no demostró beneficio alguno del uso de productos de aféresis sobre el de trombocitos derivados de sangre. Los trombocitos con compatibilidad HLA o los trombocitos con pruebas cruzadas de compatibilidad deben reservarse para pacientes que no responden a los trombocitos derivados de sangre ni a los derivados de aféresis y presentan aloinmunización (v. IV.A.2.b.[4]). Los pacientes candidatos a un trasplante de médula ósea deben recibir trombocitos de donante único (si se dispone de ellos) desde el inicio del tratamiento con trombocitos. Los pacientes candidatos a un trasplante de médula ósea de un hermano con compatibilidad HLA no deben recibir productos de aféresis del posible donante antes del trasplante.

(a) Trombocitos (concentrados de trombocitos derivados de sangre entera, trombocitos de donante aleatorio o concentrados de trombocitos). Para un adulto de 70 kg de peso, se consideran adecuadas de 4 UI a 6 UI (por lo general, en una bolsa).

(b) Trombocitos obtenidos por aféresis (trombocitos de donante único). En una sola bolsa y representan los trombocitos ob tenidos por aféresis de un único donante. Una unidad de trombocitos obtenidos por aféresis equivale a 6 UI a 8 UI de concentrados de trombocitos.

(2) Se comprobará el recuento de trombocitos al cabo de 10 min a 1 h, y a continuación a las 24 h, tras la transfusión de trombocitos, para valorar la recuperación y la supervivencia de los trombocitos en el paciente. Cada unidad de concentrado de trombocitos debe aumentar el recuento de los mismos en alrededor de 7 000/µl. El aumento esperado de los trombocitos 1 h después de la transfusión es de 15 000 trombocitos/µl dividido por el área de superficie corporal del paciente en metros cuadrados por cada unidad de concentrado de trombocitos (por tanto, para una persona con un área de superficie corporal de 2 m^2, 6 UI deben producir un aumento de 45 000 trombocitos/µl [6 × 15 000/2]). También puede utilizarse el incremento del recuento corregido (CCI, *corrected count increment*) para determinar la respuesta. El CCI está determinado por el incremento del recuento de trombocitos (recuento tras la transfusión – recuento antes de la transfusión) multiplicado por el área de superficie corporal (en m^2) y dividido por el recuento de trombocitos en el producto. Un CCI superior a 7 500 entre 10 min a 1 h después de la transfusión se considera una respuesta adecuada, y representa el 20-30 % de recuperación de trombocitos. A las 24 h, es adecuado un CCI

de más de 4 500. Una disminución del CCI 18 h a 24 h después de un CCI normal a los 10 min a 1 h se piensa que representa un aumento del consumo de trombocitos debido a causas no inmunitarias (v. IV.A.2.b[4]); en algunos pacientes, puede representar una destrucción inmunitaria.

TABLA 28-3 Pautas para la transfusión de trombocitos en pacientes con disminución de su producción

Recuento de trombocitos	Recomendación
0-5 000/µl	Transfundir trombocitos incluso si no hay signos de hemorragia
6 000-10 000/µl	Transfundir trombocitos si existe: ■ Hemorragia leve reciente ■ Temperatura de 38 °C o infección activa ■ Descenso rápido del recuento de trombocitos (> 50 %/día) ■ Cefalea ■ Importante pérdida de sangre por vía digestiva ■ Quimioterapia reciente que cabe esperar que cause una estomatitis grave o úlcera gastrointestinal ■ Presencia de petequias confluentes (en contraposición a la presencia de petequias dispersas) ■ Hemorragia continua en una herida u otras localizaciones ■ Procedimiento leve planificado, como una biopsia medular
11 000-20 000/µl	Transfundir trombocitos si existe hemorragia más rápida o si se prevé realizar procedimientos más complicados
> 20 000/µl	Si se planifica una cirugía importante o cuando se produce una hemorragia mortal, el recuento de trombocitos debe aumentarse hasta un mínimo de 50 000/µl En caso de cirugía intracraneal u oftalmológica, transfundir hasta un recuento de trombocitos de al menos 100 000/µl (debe comprobarse el tiempo de hemorragia antes de la cirugía, y debe ser normal) En pacientes totalmente anticoagulados, es aconsejable mantener el recuento de trombocitos en un mínimo de 50 000/µl

(3) Criterios para la transfusión de trombocitos

(a) Los criterios para la transfusión **en los pacientes con disminución de la producción de trombocitos** se muestran en la tabla 28-3.

(b) Aumento de la destrucción de trombocitos. Las transfusiones de trombocitos tienen un beneficio limitado en los pacientes con trombocitopenia causada por el aumento de destrucción por anticuerpos o consumo. Si una hemorragia mortal complica la trombocitopenia debida a un aumento de destrucción, pueden administrarse transfusiones de trombocitos; sin embargo, sólo

suelen producirse pequeños aumentos en el recuento de trombocitos. Puede mejorarse la respuesta con la administración de γglobulina intravenosa (1 [g/kg]/día i.v.) durante 2 días, antes de las transfusiones de trombocitos.

(c) Trombocitos disfuncionales. Debe interrumpirse la administración de cualquier fármaco que cause disfunción de los eritrocitos. Aunque hay que tener en cuenta el uso de transfusiones de eritrocitos, si es posible deben utilizarse métodos farmacológicos para estimular la función de los trombocitos, como la desmopresina (v. IV.B.1).

(4) La **ausencia de respuesta a las transfusiones de trombocitos** se define como un CCI menor de 7 500 al cabo de 10 min a 1 h, menor de 4 500 a las 18 h a 24 h de la transfusión de 5 UI a 6 UI de concentrados de trombocitos o 1 UI de trombocitos de aféresis tras dos o más transfusiones. La ausencia de respuesta puede deberse a aloinmunonización (formación de aloanticuerpos frente a antígenos HLA o, en raras ocasiones, antígenos específicos de los trombocitos), o a otras causas inmunitarias o no inmunitarias, como fiebre, septicemia, CID, esplenomegalia, fármacos, infecciones o hemorragia. La aloinmunización es la forma más difícil de tratar y, por tanto, es mejor evitarla (v. IV.A.3).

(a) Evaluación. En los pacientes que no llegan a responder a las transfusiones de trombocitos, debe realizarse una evaluación analítica por una posible aloinmunización. También debe evaluarse la presencia de infección y de CID, y además, se interrumpirán todos los fármacos que puedan producir alteraciones.

(b) Tratamiento. Los métodos para el tratamiento de la PTI (corticoesteroides, globulina i.v., danazol) no suelen ser eficaces en los casos de ausencia de respuesta a los trombocitos debida a aloinmunización. Existen dos opciones terapéuticas.

(i) Trombocitos con compatibilidad HLA. Estos trombocitos pueden proporcionarse mediante dos métodos: los trombocitos del donante tienen antígenos HLA de clase I similares a los del paciente o compatibilidad de antígenos HLA; un método alternativo es proporcionar trombocitos carentes de antígenos HLA de clase I para los que el paciente ha producido anticuerpos, o método de predicción de especificidad de anticuerpos. La mejor opción puede ser una combinación de ambos métodos.

(ii) Trombocitos con pruebas cruzadas de compatibilidad. Dado que en la mayoría de los centros hematológicos se dispone de trombocitos, si un centro realiza pruebas cruzadas, suele ser más fácil obtener trombocitos compatibles, ya que no se necesita la calificación de donante específico. Este producto

es tan eficaz como los trombocitos con compatibilidad HLA para producir respuesta a los trombocitos en el paciente aloinmunizado. Los concentrados de trombocitos y los trombocitos obtenidos por aféresis pueden cruzarse con el receptor, y se pueden seleccionar para la transfusión los trombocitos no reactivos o, en circunstancias paliativas, los menos reactivos.

c. Aporte de factores de la coagulación

(1) El **plasma fresco congelado** contiene todos los factores de la coagulación (menos trombocitos), y debe utilizarse en los Déficits de múltiples factores. El PFC necesita de 20 min a 30 min para descongelarse, y debe hacerlo a 37 °C. Una vez derretido, se transfundirá en los 5 días siguientes mientras se mantenga a 1 °C a 6 °C.

(2) El plasma congelado en las 24 h siguientes a una flebotomía suele usarse indistintamente con el PFC.

(3) El **factor antihemofílico crioprecipitado** es una fuente del complejo factor VIII-FvW, fibrinógeno y factor XIII. Cada bolsa de factor antihemofílico crioprecipitado contiene cerca del 50 % del complejo factor VIII-FvW (mínimo de 80 UI) y el 20-40 % del fibrinógeno (mínimo de 150 mg) obtenido de 1 UI de sangre. El factor antihemofílico crioprecipitado se almacena en estado de congelación y tiene la ventaja de que concentra los factores de la coagulación en un volumen pequeño (10-15 ml/bolsa). Se utiliza sobre todo en los Déficits de fibrinógeno. El objetivo es mantener el valor de fibrinógeno por encima de 100 mg/dl. La dosis habitual de factor antihemofílico crioprecipitado para corregir la hipofibrinogenemia es de una bolsa por cada 10 kg de peso corporal. Dado que el 50 % se recupera tras la transfusión, esto puede elevar el valor de fibrinógeno sólo unos 50 mg/dl. Pueden requerirse dosis mayores en caso de hipofibrinogenemia grave o de CID fulminante. La dosis de factor antihemofílico crioprecipitado puede calcularse usando la siguiente fórmula: número de bolsas = aumento deseado del valor de fibrinógeno en mg/dl × volumen plasmático/promedio de fibrinógeno por bolsa (la información sobre el contenido promedio de fibrinógeno puede obtenerse del proveedor de sangre). Se evaluará al paciente para determinar si se han corregido los valores analíticos.

(4) Los **concentrados de factor IX** están disponibles en forma de concentrados de complejo de factor IX, que contiene factores II, VII, IX y X, o como concentrados de factor IX de la coagulación. Estos últimos son concentrados de factor IX muy purificados, con muy pocos o ningún otro factor de la coagulación. Se destacan varias precauciones que hay que tener en cuenta sobre los concentrados de factor IX:

- Este concentrado se elabora a partir de plasma almacenado, pero

se trata con procesos de atenuación vírica como el calor seco o el vapor, en el caso de los concentrados del complejo de factor IX (por tanto, el riesgo de hepatitis es importante), y detergente-disolvente o anticuerpos monoclonales en el ca so de los concentrados de factor IX de la coagulación. La dosis depende del preparado que vaya a utilizarse. El objetivo es llevar la concentración del factor a un valor que no supere el 50 % del valor normal.

- El uso de concentrados de complejo del factor IX conlleva un pequeño riesgo de aparición de CID, que en el caso de los recién nacidos y los pacientes con disfunción hepática es mayor. Los concentrados de factores de la coagulación son bastante menos trombogénicos y se utilizarán en los casos de mayor riesgo de trombosis venosa o CID.
- Los concentrados de factor IX se almacenan en estado de liofilización. No deben agitarse al reconstituirse.

3. Reducción leucocítica. Los pacientes que no han sido transfundidos antes y que van a necesitar una administración prolongada de hemoderivados deben recibir hemoderivados con reducción leucocítica (< 5×10^6 trombocitos/bolsa). La leucocitorreducción puede evitar las reacciones transfusionales febriles, impedir las infecciones por citomegalovirus (CMV), y demorar o evitar la aloinmunización. Aún no se ha alcanzado un acuerdo sobre si las infecciones y la recidiva tumoral se deben a efectos inmunomoduladores de la transfusión sanguínea, y si pueden disminuirse mediante la leucocitorreducción. También se mantiene el debate sobre si los hemoderivados con leucocitorreducción deben proporcionarse a todos los pacientes, y no sólo a los pacientes de riesgo. La leucocitorreducción no impide la enfermedad de injerto contra hospedador, pero la radiación sí (v. apartado IV.A.5).

En la actualidad se dispone de dos métodos de leucocitorreducción por filtración: junto al paciente y antes del almacenamiento.

a. La **filtración junto al paciente** consiste en realizar la leucocitorreducción en el momento de la transfusión. Los inconvenientes son la obstrucción del filtro, la presencia de productos de degradación de los trombocitos, la rotura de la bolsa y la falta de uniformidad de productos. Se dispone de filtros para eritrocitos y trombocitos.

b. Los **hematíes con leucocitorreducción antes del almacenamiento** son hematíes en los que se ha realizado la leucocitorreducción entre 8 h y 24 h después de la obtención. Las ventajas de este método son la menor cantidad de productos de degradación de los leucocitos, la facilidad de administración y la calidad uniforme (95 % de productos con menos de 5×10^6 trombocitos/bolsa). El coste puede considerarse un inconveniente. Sin embargo, se compensa con el gasto de filtros de repuesto, la formación del personal en el uso de los filtros y la rotura. Del mismo modo, los trombocitos derivados de la sangre pueden someterse a

leucocitorreducción por filtración. Algunas máquinas de aféresis reducen los trombocitos de la aféresis durante la obtención.

4. **Hemoderivados celulares seronegativos para CMV.** Sólo los pacientes con serología anti-CMV negativa conocida y con alteración de la inmunidad deberán considerarse para el uso de sangre sometida a pruebas de detección y seronegativa para CMV. En este grupo se incluye a los niños, en su mayoría. En algunos centros también se considera la provisión de unidades seronegativas para CMV para los candidatos a un trasplante medular. El uso de sangre seronegativa para CMV limita gravemente el número de posibles donantes para estos pacientes. Los hemoderivados con leucocitorreducción ($< 5 \times 10^6$/bolsa) se consideran productos «seguros» en lo que respecta a CMV, y pueden usarse como alternativa a los productos seronegativos para CMV según la política del centro. Sólo los hemoderivados celulares transmiten CMV.

   Los filtros para la leucocitorreducción también eliminan los CMV porque estos residen en los trombocitos. La radiación de los hemoderivados no elimina los CMV. La sangre desglicerolizada congelada se considera carente de contaminación por CMV.

5. **Hemoderivados radiados.** Evitan la aparición de la enfermedad de injerto contra hospedador. En los pacientes con cáncer o neoplasias hematológicas, los hemoderivados radiados están indicados en las siguientes situaciones:
   - Inmunodeficiencia congénita.
   - Trasplante de médula ósea, hemocitoblastos periféricos o hemocitoblastos del cordón umbilical.
   - Donaciones de sangre consanguíneas.
   - Trombocitos con compatibilidad de grupo o compatibilidad HLA.
   - Transfusiones de granulocitos.
   - Dosis elevadas de quimioterapia con factor de crecimiento o hemocitoblastos de rescate.
   - Linfoma de Hodgkin.
   - Leucemia y linfoma no hodgkiniano (indicaciones relativas).
   - Tratamiento con análogos de las purinas, como la fludarabina.
   - Linfocitopenia importante con tratamiento con alemtuzumab.

B. Otras formas de tratamiento

1. **Desmopresina.** Puede usarse en dosis de 0,3 μg/kg i.v. durante 30 min cada 12 h a 24 h durante 2 a 4 días, para elevar los valores de factor VIII y FvW, así como para mejorar la función plaquetaria. Si el tratamiento se mantiene durante períodos prolongados, puede aparecer taquifilaxia. En episodios hemorrágicos leves, se ha administrado desmopresina intranasal en dosis de 0,25 ml dos veces al día usando una solución que contiene 1,3 mg/ml.
2. **Pegamento o adhesivo de fibrina.** Se trata de un adhesivo biológico de uso tópico cuyos efectos imitan las etapas finales de la coagulación. Consiste en una solución de fibrinógeno humano concentrado que se activa por la adición de trombina bovina y cloruro cálcico. El coágulo resultante promueve la hemostasia y el sellado tisular. El coágulo se absorbe por completo durante el

proceso de cicatrización. El mejor efecto adhesivo y hemostático se obtiene aplicando ambas soluciones al mismo tiempo sobre la superficie abierta de la herida. El adhesivo de fibrina se ha usado principalmente en el entorno quirúrgico y ha mostrado mayor eficacia en las hemorragias superficiales, de escasa presión. Existe un ligero riesgo de reacción anafiláctica a causa del origen bovino de la trombina.

3. **Antifibrinolíticos.** El ácido εaminocaproico (EACA) y el ácido tranexámico se han utilizado para controlar la hemorragia asociada a fibrinólisis primaria, como la observada en pacientes con carcinoma de próstata y en un reducido número de pacientes con trombocitopenia sin respuesta al tratamiento. Hay que utilizar estas sustancias con una gran precaución debido a un posible mayor riesgo de trombosis. El EACA puede administrarse por vía tópica para controlar hemorragias de pequeño volumen y en áreas pequeñas.
4. **La oprelvecina (interleucina 11)** puede utilizarse para el tratamiento y la prevención de la trombocitopenia asociada a la quimioterapia. Se trata de un factor de crecimiento trombopoyético que estimula directamente la proliferación de hemocitoblastos y células progenitoras de los megacariocitos, así como la maduración de los megacariocitos, causando un aumento de la producción de trombocitos. Puede producir una importante retención de líquidos y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, en los que tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva y en los que están en tratamiento por esta afección. También hay que tener precaución al usar esta sustancia en pacientes en tratamiento diurético o tratados con ifosfamida, porque se han documentado casos de muerte súbita a causa de hipopotasemia grave. La oprelvecina debe usarse para evitar la trombocitopenia, que sería lo bastante intensa como para necesitar transfusiones de trombocitos. El tratamiento suele iniciarse 6 h a 24 h después de completar la quimioterapia y hay que controlar a los pacientes por si aparecen signos o síntomas de reacciones alérgicas o disfunción cardíaca.

Lecturas recomendadas

Anand SS, Wells PS, Hunt D, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 1998;279:1094–1099.

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133:160S–198S.

Baker WF Jr. Thrombosis and hemostasis in cardiology: review of pathophysiology and clinical practice. II. Recommendations for anti-thrombotic therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998;4:143–147.

Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal reduction. *Transfus Med Rev.* 2001;15:1–20.

Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev.* 2009;23:177–188.

AABB, American Red Cross, America's Blood Centers, Armed Services Blood Program. *Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components*. Bethesda, MD: AABB; 2009.
Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang.* 2008;95:85–93.
Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, et al. Methods for the reduction of transfusion transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion.* 1994:34:929–934.
Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current recommendations. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998;4:96–104.
Humphries JE. Transfusion therapy in acquired coagulopathies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:1181–1201.
Klein HG, Spahn DR, Corson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007;370:415–426.
Lee AY. Thrombosis and cancer: the role of screening for occult cancer and recognizing the underlying biological mechanisms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;438–443.
Legler TJ, Fischer I, Dittman J, et al. Frequency and course of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol.* 1997;74:185–189.
Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med.* 2009;37:3124–3157.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-and chemotherapy-induced anemia. www.nccn.org.
Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-"safe" blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev.* 2000;14:112–136.
Rizzo DJ, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American society of clinical oncology/American society of hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2008;26:132–149.
Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1519–1538.
Shlicter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007;21:697–729.
Shlicter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010;362:600–613.
The Thrombosis Interest Group of Canada: http://www.tigc.org/eguidelines/cancer06.htm.
Vassallo RR. New paradigms in the management of alloimmune refractoriness to platelet transfusions. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:655–663.
Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, et al. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med.* 1994;121:278–280.

Urgencias oncológicas y problemas relacionados con los cuidados intensivos: compresión medular, edema cerebral, síndrome de la vena cava superior, anafilaxia, insuficiencia respiratoria, síndrome de lisis tumoral, hipercalcemia y metástasis ósea

Roland T. Skeel

La compresión medular, el edema cerebral, el síndrome de la vena cava superior (SVCS), la anafilaxia, la insuficiencia respiratoria, el síndrome de lisis tumoral, la hipercalcemia y las metástasis óseas pueden ser causas importantes de morbilidad y, en algunos casos, de mortalidad en los pacientes con cáncer. Debido a la grave naturaleza de estas complicaciones oncológicas y su tratamiento, los oncólogos, el personal de enfermería oncológico y otros profesionales del ámbito de la oncolo gía deben estar preparados para reconocer pronto los signos y síntomas de estos trastornos, de forma que pueda instaurarse el tratamiento adecuado sin demora.

I. COMPRESIÓN MEDULAR

A. Tumores

Los tumores que producen compresión medular con mayor frecuencia son el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de próstata y el cáncer renal, aunque también puede observarse en el sarcoma, el mieloma múltiple y el linfoma. Las lesiones puramente intradurales o epidurales no son frecuentes porque más de tres cuartas partes de los casos se producen por metástasis en un cuerpo vertebral o en otras partes óseas de las vértebras o, con menos frecuencia, por extensión directa de una masa de las partes blandas paravertebrales. El 70 % de las lesiones óseas son osteolíticas, el 10 % son osteoblásticas y el 20 %, mixtas. Más del 85 % de los pacientes con metástasis vertebrales tienen lesiones que afectan a más de un cuerpo vertebral.

B. Síntomas y signos

Los síntomas iniciales más habituales en los pacientes con compresión medular son el dolor radicular o vertebral localizado. Este dolor no se debe a la compresión medular por sí misma, sino más bien a la afectación de las estructuras vertebrales y a las raíces nerviosas a la altura de la compresión. En la exploración física suele observarse dolor localizado con la presión o la percusión sobre las vértebras afectadas. Dado que el dolor se observa inicialmente en hasta el 90 % de los pacientes, el dolor dorsal localizado, el dolor radicular o el dolor con la palpación de la columna vertebral en un paciente con cáncer debe llevar a la sospecha clínica y poner en marcha una evaluación adicional para determinar si el paciente puede llegar a tener una compresión medular o esta está empezando. En el momento de establecerse el diagnóstico, el 75 % de los pacientes presenta debilidad muscular, manifestada por síntomas subjetivos o por hallazgos físicos objetivos. El médico debe saber que la progresión de estos síntomas puede oscilar desde un aumento gradual de la debilidad durante varios días hasta una pérdida precipitada de función en unas horas que puede empeorar con rapidez hasta llegar a la paraplejía. Si existe debilidad muscular, el médico tiene que actuar con urgencia y solicitar una consulta con los neurocirujanos y el especialista en oncología radioterápica. No hay que esperar hasta la mañana siguiente. Cuando existe debilidad muscular, la mayoría de los pacientes tienen déficits sensitivos por debajo del nivel de la compresión, y suelen presentar alteraciones de la función de los esfínteres vesical e intestinal. Cuando tarda en establecerse el diagnóstico de compresión o si el tratamiento no se inicia de forma urgente, sólo el 25 % de los pacientes que pueden andar al iniciar el tratamiento logrará recuperar la deambulación total.

C. Diagnóstico

El método de elección para establecer el diagnóstico es la resonancia magnética (RM), aunque la tomografía computarizada (TC) de alta resolución con mielografía es una alternativa. Las radiografías simples y las gammagrafías óseas proporcionan datos de metástasis vertebrales, pero no son diagnósticas de una afectación medular.

Cuando existen signos de afectación ósea de la columna vertebral en una radiografía simple, una TC o una gammagrafía ósea, se realizará una RM a los pacientes con signos subjetivos u objetivos de debilidad, dolor radicular, parestesias o alteración de los esfínteres, porque son pacientes con el mayor riesgo de sufrir compresión medular. La RM sistemática en los pacientes con metástasis óseas vertebrales completamente asintomáticas (sin dolor, dolor con la palpación ni signos neurológicos en una exploración física completa) no es rentable. En los pacientes que sólo presentan dolor localizado o dolor con la palpación que se corresponde con los hallazgos radiológicos o de la gammagrafía ósea, el rendimiento de otras pruebas también es escaso. Por tanto, la determinación clínica de si hay que realizar pruebas diagnósticas adicionales invasivas o costosas es más difícil y necesita una evaluación rigurosa de todas las manifestaciones clínicas del paciente. Todos los pacientes con metástasis vertebrales necesitan someterse a un seguimiento estricto y hay que advertirles, a ellos y sus familias, que deben comunicar de inmediato los síntomas importantes.

D. Tratamiento

Como se indicó antes, la consulta con los servicios de radiología oncológica y neurocirugía es obligada. Puesto que puede producirse un deterioro rápido cuando han aparecido déficits neurológicos, el tratamiento deberá iniciarse inmediatamente.

1. **Corticoesteroides.** Cuando un estudio radiológico identifica el nivel de la compresión medular o se detecta un déficit neurológico en la exploración física, hay que iniciar de inmediato la administración de dexametasona para reducir el edema medular. Se recomienda una dosis de 10 mg a 20 mg i.v. como dosis inicial y, a continuación, 4 mg a 6 mg v.o. o i.v. cuatro veces al día durante las primeras semanas de radioterapia. Dosis superiores, de hasta 96 mg/día, proporcionan beneficios marginales y los efectos tóxicos son claramente mayores. Tras completar la radioterapia, la administración de dexametasona puede ir reduciéndose poco a poco.
2. **Tratamiento intervencionista inicial**
   a. **Aunque las preferencias de los médicos y los centros varían,** suele recomendarse empezar inmediatamente la radioterapia una vez se ha diagnosticado la compresión medular e iniciado el tratamiento con corticoesteroides, siempre que la columna vertebral esté estable y exista la probabilidad de que el tumor responda a la radioterapia. Estas indicaciones se basan en varios estudios en los que no se demostró mejoría significativa alguna en la evolución de los pacientes tratados con cirugía más radiación en comparación con los tratados sólo con radioterapia. Sin embargo, en caso de inestabilidad de la columna vertebral, de la presencia de un tumor que probablemente no responderá a la radioterapia o de una progresión rápida de la debilidad, puede ser preferible la cirugía. En un reciente estudio clínico aleatorizado se observó que la cirugía inicial era mejor para conservar la capacidad de deambular del paciente, quizá gracias a las mejores técnicas quirúrgicas empleadas.
   b. **Dosis y pauta de la radioterapia.** La radioterapia se aplica con mayor frecuencia en una dosis total de 30 Gy a 45 Gy, con fracciones de la dosis diaria de 200 cGy a 250 cGy. Por otro lado, pueden administrarse 400 cGy/día inicialmente durante los 3 primeros días de tratamiento, y a continuación, reducir hasta las dosis habituales para completar la pauta de radioterapia. También se han utilizado tratamientos en tandas cortas con fracciones de dosis mayores, que parecen obtener resultados funcionales similares en los pacientes con un mal pronóstico, aunque el control local se mantiene durante un período más prolongado cuando se utiliza un tratamiento de mayor duración (habitual). Por tanto, se recomienda la tanda más prolongada en los pacientes con mejor pronóstico de su enfermedad general.
   c. La **respuesta clínica a la radiación** depende no sólo del grado de afectación medular y de la duración de los síntomas, sino también del tipo celular subyacente. En general, no es probable que los pacientes con

déficits graves, como una paraplejía completa o una duración prolongada del déficit neurológico, recobren la actividad normal. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de diagnosticar y tratar a estos pacientes con rapidez. El linfoma, el mieloma y otras neoplasias hematológicas, además del carcinoma de mama, de próstata y microcítico de pulmón, tienden a responder más que los adenocarcinomas del tubo digestivo, el carcinoma no microcítico de pulmón, el cáncer renal y otras formas de cáncer.

3. La **cirugía** desempeña un papel esencial en algunos pacientes. Los métodos tradicionales son la laminectomía descompresiva para lesiones posteriores, o abordajes anteriores, para otras lesiones. Entre las nuevas opciones de tratamiento se encuentran la vertebroplastia y la cifoplastia mínimamente invasivas, que pueden mantener la función de un modo eficaz, reducir el dolor en los pacientes seleccionados de forma adecuada y requerir un tiempo de recuperación más breve que otros procedimientos. Son indicaciones claras para la cirugía: el empeoramiento de los signos o síntomas neurológicos o la aparición de nuevos datos neurológicos durante la tanda de radioterapia, el colapso vertebral inicial, un problema de inestabilidad vertebral, un tipo de tumor que se prevé que no responderá a la radioterapia y la recidiva de la enfermedad con un tratamiento anterior de radioterapia. En determinados pacientes, el uso de la cirugía para eliminar la afección de los cuerpos vertebrales seguido de la estabilización de la columna puede causar una mejoría notable del dolor y de la función.

II. EDEMA CEREBRAL

A. Evaluación clínica

1. Signos y síntomas neurológicos. Entre los signos y los síntomas neurológicos de las metástasis intracraneales se encuentran la cefalea, la alteración del estado psíquico, las alteraciones visuales, los déficits de los pares craneales, las alteraciones motoras o sensitivas focales, las dificultades en la coordinación y las crisis comiciales. En la situación más grave de herniación del tronco encefálico puede existir una pérdida gradual o rápida de conocimiento, rigidez de nuca, alteraciones pupilares unilaterales o bilaterales, hemiparesia ipsolateral o disfunción respiratoria; los hallazgos específicos dependen de si la herniación es tentorial, central o amigdalina. Cualquier manifestación neurológica nueva en un paciente con cáncer debe contemplarse con un índice de sospecha elevado de metástasis, en especial si las metástasis cerebrales suelen asociarse al tipo de tumor del paciente.

La anamnesis y la exploración física proporcionan los primeros indicios de la presencia de una lesión metastásica o de un edema cerebral asociado. En general, un cuadro de progresión gradual de síntomas neurológicos antes de la aparición de un déficit importante es más compatible con una lesión metastásica, mientras que la ausencia de síntomas seguida de la aparición brusca de un déficit grave sugiera un episodio cerebrovascular.

2. Estudios radiológicos. La RM es el método de diagnóstico por la imagen de elección porque tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar la presencia de metástasis, evaluar la fosa posterior y determinar la magnitud del edema

cerebral. Aunque la TC es suficiente para detectar la presencia de edema cerebral en la mayoría de los pacientes, hay que reconocer que no puede diagnosticar algunas lesiones y que puede infravalorar el edema cerebral. Si la TC cerebral con o sin contraste no muestra una alteración clara cuando existen signos neurológicos persistentes, la RM es el siguiente paso recomendado. No está justificado retrasar las pruebas de diagnóstico por imagen, ya sea TC o RM, para examinar radiografías craneales simples o para obtener estudios con radionúclidos en pacientes que tienen dificultades neurológicas.

Advertencia: en un paciente con cáncer que presenta signos o síntomas neurológicos focales, cefalea o alteraciones de la consciencia, no debe realizarse una punción lumbar para evaluar la posible diseminación meníngea de la neoplasia hasta que la TC o la RM demuestren que no hay signos expansivos, desplazamiento de la línea media o aumento de la presión intracraneal. Realizar la punción lumbar sin esta seguridad podría precipitar una herniación del tronco encefálico, que suele ser rápidamente mortal.

B. Tratamiento

1. **Tratamiento sintomático.** Una vez que se ha establecido la presencia del edema cerebral, hay que iniciar la administración de dexametasona, 10 mg a 20 mg i.v. inicialmente, seguida de 4 mg a 6 mg i.v. o v.o. cuatro veces al día. El fundamento para el uso de esteroides se centra en torno a la etiología del edema cerebral. Parece que la invasión de las células neoplásicas libera leucotrienos y otros mediadores solubles responsables de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar y el posterior edema. La dexametasona inhibe la conversión del ácido araquidónico en leucotrienos, con lo que disminuye la permeabilidad vascular. Además, los esteroides parecen tener un efecto estabilizante directo sobre los capilares encefálicos. Algunos datos sugieren que los pacientes en los que no disminuye el edema con la dosis de dexametasona descrita pueden responder a dosis superiores (50-100 mg/día). Debido al riesgo de hemorragia digestiva y a otros efectos secundarios de las dosis mayores de 32 mg/día, no suelen administrarse dosis superiores durante más de 48 h a 72 h.

   Los pacientes con edema cerebral grave que causa un aumento mortal de la presión intracraneal o herniación del tronco encefálico también deben tratarse con manitol a razón de 50 g a 100 g i.v. (en una solución al 20-25 %) durante unos 30 min. Puede repetirse cada 6 h, si es necesario, aunque deben controlarse rigurosamente la diuresis y la concentración sérica de electrólitos. Hay que intubar a los pacientes con edema cerebral grave para permitir la hiperventilación mecánica, con objeto de reducir la presión de dióxido de carbono a 25 mm Hg a 30 mm Hg para disminuir la presión intracraneal.
2. **Tratamiento del tumor intracerebral.** Una vez que se haya estabilizado al paciente, deberá aplicarse el tratamiento adecuado para la causa del edema cerebral. Para la mayoría de las metástasis suele utilizarse la radioterapia,

aunque debe tenerse en cuenta, además, la cirugía en los candidatos adecuados con lesiones a las que se puede acceder fácilmente; la combinación de cirugía y radioterapia puede conseguir una supervivencia total y sin signos de enfermedad más prolongada si sólo existen una o dos lesiones metastásicas y la afección sistémica está controlada. La radiocirugía estereotáctica combinada con la radioterapia holocraneal es una alternativa eficaz y equivalente a la cirugía más radioterapia holocraneal, siempre que las lesiones no tengan un tamaño excesivo y su número sea limitado.

3. Siempre deben considerarse las **causas no neoplásicas de edema cerebral,** como el hematoma subdural en los pacientes trombocitopénicos y el absceso cerebral, la toxoplasmosis u otras infecciones en pacientes con inmunosupresión.

III. SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

La vena cava superior es un vaso de pared fina localizado a la derecha de la línea media, justo por delante del bronquio principal derecho, y es el responsable final del drenaje venoso de la cabeza, el cuello y los brazos. Su localización lo sitúa cerca de ganglios linfáticos que suelen verse afectados por células neoplásicas de tumores pulmonares primarios y de linfomas. La distensión de los ganglios linfáticos o la presencia de una masa tumoral mediastínica pueden comprimir la vena cava superior adyacente y producir un SVCS. Del mismo modo, la presencia de un trombo debido a un estado de hipercoagulabilidad secundario a una neoplasia subyacente o un trombo que aparece alrededor de un catéter venoso central permanente también puede causar este síndrome.

A. Signos y síntomas

Los pacientes con SVCS suelen presentar disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, e hinchazón facial, cervical y de las extremidades superiores. Como síntomas asociados pueden observarse tos, ronquera, y dolor torácico o cervical; también pueden observarse cefalea y alteración del estado psíquico. Los síntomas de un paciente pueden ser graduales y progresivos, presentando tan sólo una ligera hinchazón facial al principio de esta afección. Estos cambios iniciales pueden ser tan leves que ni el paciente los perciba. Por otro lado, si aparece un coágulo en la vena cava superior asociado a un estrechamiento de la luz del vaso, como suele suceder cuando la compresión de la cava es importante, los signos y los síntomas pueden aparecer repentinamente. En la exploración física pueden observarse una serie de síntomas que van desde el edema facial a la dificultad respiratoria intensa. Suele observarse distensión de las venas del cuello, edema o cianosis facial, y taquipnea. Otros posibles hallazgos son la presencia de vasos colaterales llamativos sobre el tórax, edema de las extremidades superiores, parálisis de las cuerdas vocales y alteraciones del estado psíquico.

B. Evaluación radiológica

Los pacientes pueden diagnosticarse con frecuencia por los hallazgos físicos más la presencia de una masa mediastínica en las radiografías de tórax. La TC con contraste confirmará el diagnóstico y delimitará la magnitud de la obstrucción. Esta técnica radiológica permite un estudio detallado de la anatomía circundante, incluyendo linfadenopatías adyacentes, puede diferenciar entre compresión

extrínseca y lesión intrínseca (trombo primario), y ayuda a planificar el tratamiento para la radioterapia.

El SVCS también puede producirse en pacientes con catéteres intravenosos en la subclavia o la yugular interna. La inyección de material de contraste en estos catéteres es útil para determinar el origen y la extensión del trombo. La determinación de la causa y el tratamiento adecuado depende de la situación clínica y de los hallazgos radiológicos.

C. Diagnóstico histológico

Aunque algunos pacientes presentan una afectación respiratoria tan grave que necesita tratamiento urgente, la mayoría se encuentran clínicamente estables y puede realizarse una biopsia para establecer un diagnóstico histológico, si no están diagnosticados de cáncer con anterioridad. La muestra histológica puede obtenerse mediante múltiples métodos, entre ellos la broncoscopia, la biopsia guiada por TC, la mediastinoscopia, la mediastinotomía y la toracoscopia. La toracotomía es la opción más invasiva, aunque no suele ser necesaria. Debido al aumento de la presión venosa y la dilatación de las venas más allá de la obstrucción, hay que tener una precaución extrema para asegurar la hemostasia adecuada tras realizar cualquier tipo de biopsia.

D. Tratamiento

En un principio, los pacientes con SVCS pueden tratarse con oxígeno para aliviar la disnea, 20 mg a 40 mg i.v. de furosemida para reducir el edema, y 16 mg/día i.v. o v.o. de dexametasona, en dosis fraccionadas. El efecto beneficioso de la dexametasona no se ha determinado con claridad. En los pacientes con linfoma, probablemente existe un efecto linfolítico que produce la disminución de la masa tumoral; en los pacientes con la mayoría del resto de tumores, el efecto probablemente está limitado a la disminución de cualquier reacción inflamatoria local del tumor y de la radioterapia inicial posterior.

1. **Neoplasias.** El tratamiento del SVCS conlleva el uso de radioterapia en la mayoría de los tumores, pero puede aplicarse la quimioterapia como modalidad única en los tumores particularmente sensibles, como el carcinoma microcítico de pulmón, los linfomas y los tumores de células germinativas. La radioterapia puede administrarse en fracciones de dosis relativamente elevadas (p. ej., 4 Gy) durante varios días, seguidas por un retorno a las «dosis habituales» a partir de ahí. La dexametasona se sigue administrando durante cerca de 1 semana tras el inicio de la radioterapia.
2. **Trombos.** Todos los pacientes necesitan anticoagulación, primero con heparina, para limitar la propagación del coágulo. Un nuevo tratamiento muy eficaz para aliviar los signos y síntomas es la colocación percutánea de una endoprótesis en la vena cava superior. Tras colo-carla, se recomienda la anticoagulación con heparina porque la formación de coágulos es frecuente, incluso cuando la causa principal de la obstrucción fue la compresión externa. Según la situación, pueden usarse dosis terapéuticas de warfarina tras la heparina inicial, para evitar la reaparición del coágulo, aunque suele ser menos eficaz que la heparina o la enoxaparina (v. cap. 28).

IV. ANAFILAXIA Y OTRAS REACCIONES AGUDAS A LA INFUSIÓN (v.

cap. 26, I.B)

A. Causas

Aunque inusual, la anafilaxia es uno de los posibles efectos secundarios más graves de la bioterapia y la quimioterapia. Se trata de una reacción hiperinmunitaria mediada por la liberación de inmunoglobulina E. Esta situación urgente puede producirse en pacientes oncológicos expuestos a productos séricos, productos bacterianos como la l-asparaginasa, algunos citotóxicos (como el paclitaxel o el componente Cremophor®, un producto derivado del aceite de ricino, del paclitaxel), anticuerpos monoclonales, antibióticos como la penicilina y material de contraste basado en el yodo. Sin embargo, casi cualquier fármaco puede causar una respuesta hiperinmunitaria que produce anafilaxia. Algunas reacciones de hipersensibilidad aguda a la infusión tienen manifestaciones similares, pero se producen sobre todo durante los tratamientos iniciales (p. ej., anticuerpos monoclonales) o hacia el final de la pauta terapéutica (p. ej., carboplatino), y pueden tener mecanismos de acción alternos. Un ejemplo es la reacción aguda a la infusión que puede producirse también con el uso de rituximab u otros fármacos en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfomas, sobre todo cuando tienen una elevada carga tumoral. En esta situación, las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad no se deben a una respuesta inmunitaria clásica, sino que es más probable que se deban a una liberación repentina de citocinas que causan hipotensión o hipertensión, disnea y otras manifestaciones.

B. Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar ansiedad, disnea, tenesmo intestinal y síntomas presincopales. Pueden aparecer urticaria, prurito generalizado, y signos de broncoespasmo y angioedema en las vías respiratorias superiores. La vasodilatación periférica puede manifestarse por enrojecimiento o palidez facial, puede causar una hipotensión importante y desembocar en un síncope. Con el carboplatino, la reacción puede ser inmediata durante la infusión o no aparecer hasta horas más tarde.

C. Tratamiento

El reconocimiento y el tratamiento precoces pueden ser de inestimable valor para amortiguar una respuesta adversa, y pueden impedir que una reacción llegue a ser mortal. Debe valorarse a los pacientes con rapidez, para asegurarse de que existe y se mantiene la permeabilidad de las vías res piratorias. Se administrará oxígeno complementario para los síntomas res piratorios, y puede ser necesaria la intubación endotraqueal. Si la causa de la dificultad respiratoria es el edema laríngeo intenso en lugar del broncoespasmo, hay que realizar una traqueostomía o una cricotirotomía.

1. **Epinefrina.** Se administran 0,3 mg a 0,5 mg (0,3-0,5 ml de epinefrina 1:1 000 o 3-5 ml de una solución 1:10 000) i.v. cada 10 min en las reacciones graves con estridor laríngeo, broncoespasmo importante o hipotensión grave, con un máximo de tres dosis (1 mg) o hasta que se resuelve el episodio, lo que suceda primero. En las reacciones más leves, puede administrarse una dosis de 0,2 ml a 0,3 ml de epinefrina 1:1 000 s.c., y repetirse cada 15 min dos

veces. En caso de anafilaxia con riesgo para la vida, deben administrarse 0,5 mg (5 ml de una solución 1:10 000) i.v.; esta dosis puede repetirse una vez a los 10 min, si es necesario. Debido al estrés cardiovascular asociado a la epinefrina, se evitará su uso en las reacciones alérgicas relativamente leves, como la aparición aislada de prurito. Por otro lado, puede administrarse epinefrina a través del tubo endotraqueal si no se dispone de una vía intravenosa.

2. Pueden administrarse **líquidos intravenosos** (solución salina normal o solución de lactato sódico compuesta) para tratar la hipotensión. Si la hipotensión no responde a estas medidas, será necesario el uso de vasopresores como la dopamina.
3. Puede utilizarse un **aerosol de salbutamol o metaproterenol** para tratar el broncoespasmo.
4. La **difenhidramina** a razón de 25 mg i.v. puede ir seguida de una segunda dosis, si es necesario. Hay que controlar la presión arterial porque puede causar hipotensión.
5. Los **corticoesteroides** tienen un inicio de acción lento medido en horas. Aunque su administración puede ser razonable por sus efectos tardíos, no tienen un papel importante en el tratamiento inmediato de esta afección urgente. Puede administrarse hidrocortisona (100-500 mg i.v.) o metilprednisolona (125 mg i.v.), por sus efectos tardíos.
6. Puede administrarse **cimetidina** (300 mg i.v.) u otros bloqueantes H2 para la urticaria; no tienen un papel importante en los episodios graves, agudos, aunque sí una función preventiva frente a reacciones del paclitaxel, junto con la dexametasona y la difenhidramina.

V. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

A. Causas

En los pacientes oncológicos, la insuficiencia respiratoria puede tener numerosas causas:

- Neumonías bacterianas o de otra etiología, especialmente en pacientes con neutrocitopenia causada por el tratamiento.
- Sepsis y otras causas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- Diseminación pulmonar intersticial de la neoplasia.
- Metástasis pulmonares parenquimatosas intensas.
- Lesión por la radiación.
- Lesión pulmonar por los citostáticos (como la bleomicina, la mitomicina, la ciclofosfamida en dosis elevadas o el metotrexato).
- Edema pulmonar secundario a lesión cardíaca por citotóxicos (como la doxorubicina) o a síndrome de permeabilidad capilar por bioterapia (como la interleucina 2).
- Síndrome del ácido retinoico por el tratamiento con tretinoína (ácido todo-*trans*-retinoico) de la leucemia promielocítica aguda.
- Émbolos pulmonares, tanto si es uno solo y de gran tamaño, como múltiples émbolos pequeños.
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

B. Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria grave necesita intubación y ventilación mecánica, procedimientos que suelen controlar los neumólogos o los intensivistas. Sin embargo, puesto que el pronóstico de la mayoría de los pacientes con tumores sólidos avanzados e insuficiencia respiratoria es desfavorable, deberá considerarse cuidadosamente el cuadro clínico completo del paciente. Son factores importantes las afecciones médicas subyacentes, como una enfermedad cardiopulmonar concurrente, y el tipo concreto de tumor, así como la posibilidad de respuesta del mismo al tratamiento antineoplásico. Es prudente, y hay quien dice que obligado, averiguar la urgencia de los objetivos del paciente, así como los deseos del paciente y su familia sobre el tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y las medidas de reanimación.

C. Prevención

Si las circunstancias lo permiten, deben emprenderse pasos progresivos para evitar o disminuir la posibilidad de que se produzca una insuficiencia respiratoria. Estos pasos son:

1. **Controlar rigurosamente los recuentos de granulocitos** para saber qué pacientes están en riesgo de sufrir una infección bacteriana.
2. **Auscultar de forma sistemática a los pacientes tratados con fármacos que pueden causar toxicidad pulmonar** y actuar de forma adecuada si se observan hallazgos pulmonares. La actuación puede consistir en administrar furosemida, si está indicada, e interrumpir los fármacos que producen los efectos nocivos (como la bleomicina) antes de que aparezcan síntomas graves. Entre los motivos para interrumpir la administración de bleomicina se encuentran la disnea de esfuerzo sin causa aparente, la presencia de estertores crepitantes en ambas bases pulmonares, la observación de sombras reticulares finas en ambas bases en la radio-grafía de tórax y el descenso significativo en las pruebas funcionales respiratorias a partir de los valores anteriores al tratamiento.
3. **Asegurarse de que los pacientes andan o de que se toman precauciones antitrombóticas en los pacientes hospitalizados que están encamados.**
4. Es de la mayor importancia **tener en cuenta la afección cardiopulmonar subyacente, la radiación torácica previa, etc.** antes de considerar a los pacientes candidatos para el tratamiento sistémico. Las enfermedades concurrentes pueden proscribir la selección o modificar la dosis de citotóxicos (como con el cisplatino, que necesita hidratación intravenosa abundante) y de las dosis de bioterapia (como la interleucina 2, antes de la cual debe comprobarse la función cardíaca y pulmonar de los pacientes).

VI. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Este síndrome puede observarse con cualquier tumor que presenta un recambio celular rápido por una elevada fracción de crecimiento o una elevada muerte celular debida al tratamiento. En general, la leucemia aguda, el linfoma de grado elevado o intermedio y, con menos frecuencia, los tumores sólidos como el cáncer microcítico de pulmón y los tumores malignos de células germinativas en tratamiento son los tipos de tumor que se asocian con mayor frecuencia. El

síndrome de lisis tumoral suele distinguirse de las reacciones agudas a la infusión como las observadas con el uso del rituximab u otros fármacos (v. IV.A) en los pacientes con LLC o linfoma de bajo grado. Este síndrome se caracteriza por las alteraciones metabólicas de hiperuricemia, hiperpotasemia e hiperfosfatemia que causa hipocalcemia. Los pacientes con insuficiencia renal crónica subyacente son más propensos a sufrir síndrome de lisis tumoral debido a su limitada capacidad para excretar los productos de la rápida destrucción de las células tumorales. Pueden producirse varias situaciones clínicas, entre ellas la insuficiencia renal aguda y la arritmia cardíaca grave (como taquicardia y fibrilación ventricular), por lo que es importante que los médicos sepan qué pacientes están en riesgo de sufrir este síndrome, que traten de evitar su inicio, que controlen rigurosamente los datos de la bioquímica del paciente y que inicien con rapidez el tratamiento.

A. Prevención

En todos los pacientes con tipos tumorales o tratamientos que puedan predisponer a la aparición de esta complicación es útil iniciar la administración de alopurinol (600-1 200 mg/día v.o.) en dosis fraccionadas durante 1 a 2 días, al menos 24 h antes de iniciar la quimioterapia, y continuar con 300 mg v.o. dos veces al día durante 2 a 3 días después de iniciado el tratamiento. A partir de ahí, puede administrarse a los pacientes alopurinol a razón de 300 mg/día v.o.

En los pacientes que necesitan tratamiento inmediato, el alopurinol se inicia en la misma dosis que se ha descrito, debe alcalinizarse la orina (pH de 7) y debe proporcionarse hidratación con líquidos intravenosos con una «diuresis rápida» para mantener una diuresis de 100 ml/h a 150 ml/h. Esto puede lograrse mediante el uso de cristaloides intravenosos, con una ampolla (44,6 mEq) de bicarbonato sódico en cada litro de solución intravenosa. Si no se obtiene la diuresis deseada tras la hidratación adecuada, pueden administrarse 20 mg de furosemida para facilitar la diuresis. Si el control sistemático de la orina muestra un pH inferior a 7, puede añadirse otra ampolla de bicarbonato sódico a cada litro de líquido infundido. También puede administrarse acetazolamida (250 mg v.o. una vez al día) para mantener la orina alcalina.

La rasburicasa (urato oxidasa recombinante) suele ser una alternativa segura y eficaz al alopurinol, aunque puede causar anafilaxia, hemólisis en pacientes con déficit de G6PD o metahemoglobinemia. La dosis recomendada es de 0,15 (mg/kg)/día durante 5 días, pero puede lograrse un control excelente de la hiperuricemia con una dosis menor (3-7,5 mg/ día). Es preferible en algunas situaciones, como con el uso de bendamus-tina, donde el uso simultáneo de alopurinol se ha asociado a reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

B. Monitorización

Durante la pauta de quimioterapia de los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral deben comprobarse las concentraciones séricas de electrólitos, fosfato, calcio, ácido úrico y creatinina antes del tratamiento y, al menos, una vez al día a partir de ahí. En los pacientes con riesgo elevado (p. ej., linfoma de grado elevado con gran masa tumoral), deben comprobarse estos parámetros cada 6 h durante las primeras 24 h a 48 h. Además, en los pacientes en los que se observe alguna

alteración inicial o posterior en alguno de estos parámetros, tiene que iniciarse el tratamiento adecuado y deberán medirse los parámetros anómalos cada 6 h a 12 h hasta completar la quimioterapia o hasta normalizar los valores analíticos.

C. Tratamiento

Los pacientes con signos de síndrome de lisis tumoral deben recibir una hidratación adecuada con solución salina medio normal. Para tratar la hiperfosfatemia, puede utilizarse el hidróxido de aluminio por vía oral.

La hiperpotasemia puede tratarse mediante varios métodos. Sin embargo, el médico debe diferenciar entre los que reducen el potasio sérico trasportando este ión al interior de la célula (como se hace con la glucosa y la insulina o el bicarbonato sódico) y los métodos que producen una pérdida real de potasio eliminándolo del organismo (como con la furosemida [orina] y con la resina sulfonato de poliestireno sódico [intestino]). Si aparecen hiperpotasemia o hipocalcemia, debe realizarse un electrocardiograma, con monitorización continua del ritmo cardíaco hasta que se corrijan estas alteraciones. Además, debido a la posibilidad de aparición de arritmias cardíacas secundarias a la hiperpotasemia con hipercalcemia, debe lograrse la cardioprotección con la utilización de calcio intravenoso.

Se recomienda lo siguiente:

1. En los **pacientes con un ligero aumento de la concentración sérica de potasio (valor no superior a 5,5 mEq/l),** el aumento de la hidratación intravenosa con solución salina normal con una sola dosis (20 mg) de furosemida intravenosa suele ser suficiente. Una alternativa a la solución salina normal es el uso de dos ampollas de bicarbonato sódico (89 mEq) en 1 l de solución glucosada al 5 %, aunque la alcalinización por sí misma probablemente no es beneficiosa.
2. En los **pacientes con niveles de potasio sérico entre 5,5 mEq/l y 6 mEq/l,** puede usarse un aumento de los líquidos intravenosos, furosemida y la resina sulfonato de poliestireno sódico por vía oral, 30 mg, con sorbitol.
3. En los **pacientes con valores de potasio sérico superiores a 6 mEq/l o signos de arritmia cardíaca** pueden combinarse varias opciones. En primer lugar, se administra gluconato cálcico intravenoso (10 ml de una solución al 10 % o una ampolla) seguido de un aumento de los líquidos intravenosos, furosemida, más una ampolla de glucosa al 50 % y 10 UI de insulina regular por vía intravenosa. Puede utilizarse salbiutamol para aumentar el efecto de la insulina. También puede usarse la resina sulfonato de poliestireno sódico por vía oral con sorbitol, excepto en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la función ventricular. En caso de hiperpotasemia que no responde al tratamiento, puede ser necesario recurrir a la diálisis.

VII. HIPERCALCEMIA

A. Causas de hipercalcemia neoplásica

1. **Tumores asociados.** La hipercalcemia es relativamente frecuente en pacientes con neoplasias malignas. Un estudio demostró que la causa más frecuente de hipercalcemia en los pacientes hospitalizados es el cáncer. Este

tipo de hipercalcemia puede asociarse a metástasis óseas o puede aparecer sin que exista afectación ósea directa alguna por el tumor. Según los hallazgos de un estudio realizado en 433 pacientes con hipercalcemia neoplásica, el 86 % de ellos tenía metástasis óseas identificables; más de la mitad (*n* = 225) de los casos eran pacientes con carcinoma de mama, y los casos de cáncer de pulmón y renal suponían una proporción menor. Los pacientes con neoplasias hematológicas constituían alrededor del 15 % de los casos. Estos pacientes solían presentar hipercalcemia cuando existía afectación ósea difusa tumoral, aunque en un pequeño porcentaje de casos no hubo signos de afectación ósea.

2. **Mediadores humorales.** En aproximadamente el 10 % de los casos de cáncer se detecta hipercalcemia sin que existan signos radiográficos ni gammagráficos de afectación ósea. En este grupo de pacientes, la patogenia de la hipercalcemia parece ser secundaria a mediadores humorales, entre ellos la proteína relacionada con la paratirina (hor-mona paratiroidea), otros factores activadores de los osteoclastos y diversas citocinas, con posibles actividades de resorción ósea, como la inter leucina 6, el ligando del receptor activador del factor nuclear κB, la proteína inflamatoria de macrófagos 1α y el factor de necrosis tumoral α.

B. Síntomas, signos y datos analíticos

La hipercalcemia suele producir síntomas en los pacientes con cáncer y, de hecho, puede ser el principal problema del paciente. Pronto aparecen poliuria y nicturia, debidas a la alteración de la capacidad de los riñones para concentrar la orina. Son frecuentes la anorexia, las náuseas, el estreñimiento, la debilidad muscular y el cansancio. A medida que avanza la hipercalcemia, puede aparecer deshidratación grave, hiperazoemia, embotamiento mental, coma y colapso cardiovascular. Además de la hipercalcemia, las pruebas analíticas pueden mostrar hipopotasemia y un aumento de los valores de creatinina y nitrógeno ureico en sangre. Los pacientes con hipercalcemia neoplásica suelen presentar alcalosis meta-bólica hipoclorémica. La afectación ósea se evalúa mejor con una gammagrafía ósea, que suele ser positiva sin signos radiográficos de afectación ósea.

C. Tratamiento

El tratamiento de la hipercalcemia neoplásica tiene dos objetivos: disminuir los valores elevados de calcio sérico y tratar la causa subyacente. Cuando la hipercalcemia es leve o moderada (calcio sérico corregido [para la concentración de albúmina] menor de 12 mg/dl) y el paciente está asintomático, puede ser suficiente con una hidratación adecuada y con medidas dirigidas al tumor (p. ej., cirugía, quimioterapia o radioterapia). Por otro lado, la hipercalcemia grave es una afección que puede ser mortal y que necesita un tratamiento urgente. Por tanto, cuando existan grados de hipercalcemia más graves, deberán adoptarse otras medidas, entre ellas la estimulación de la excreción renal del calcio en pacientes con una función renal adecuada y el uso de fármacos que disminuyan la resorción ósea.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la hipercalcemia presentan diferencias en cuanto al tiempo de inicio y la duración de la acción, así como en

cuanto a su potencia. Por tanto, para que el tratamiento de la hipercalcemia grave sea eficaz, es necesario utilizar más de un método terapéutico.

Una sugerencia para el tratamiento de la hipercalcemia grave sería:

- Rehidratación con cloruro sódico al 0,9 %.
- Tratamiento con bisfosfonatos, ya sea con pamidronato o con ácido zoledrónico.
- Continuar la diuresis salina (cloruro sódico al 0,9 % + furosemida).

1. **Rehidratación.** La rehidratación y el restablecimiento del volumen intravascular constituyen el paso inicial más importante en el tratamiento de la hipercalcemia. La rehidratación debe realizarse con solución salina normal (cloruro sódico al 0,9 %), y suele requerirse la administración de 4 l a 6 l durante las primeras 24 h. La rehidratación en solitario sólo produce un leve descenso de los valores de calcio sérico en torno al 10 %); sin embargo, mejora la función renal, facilitando así la excreción urinaria de calcio.
2. **Diuresis salina.** Tras el restablecimiento adecuado del volumen intravascular, puede utilizarse la diuresis salina forzada. El sodio inhibe de forma competitiva la resorción tubular de calcio, por lo que la infusión intravenosa de solución salina produce un aumento importante de la eliminación de calcio. La infusión de solución salina normal (cloruro sódico al 0,9 %) a una velocidad de 250 ml/h a 500 ml/h, acompañada por la administración intravenosa de 20 mg a 80 mg de furosemida cada 2 h a 4 h, produce una importante eliminación de calcio y un ligero descenso del calcio sérico en la mayoría de los pacientes. Este tipo de tratamiento necesita una monitorización estricta del estado cardiopul monar para evitar la sobrecarga de líquido, y también un acceso rápido al laboratorio para evitar la aparición de un desequilibrio electrolítico, ya que las pérdidas urinarias de sodio, potasio, magnesio y agua deben reponerse para mantener el equilibrio metabólico. La infusión de solución salina a velocidades inferiores a 125 ml/h a 150 ml/h más la adición de furosemida, 40 mg a 80 mg i.v. una o dos veces al día, puede reducir el calcio sérico hasta que tengan efecto otras medidas destinadas a inhibir la resorción ósea.
3. **Bisfosfonatos**
   a. **Mecanismo de acción.** Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea osteoclástica normal y alterada. Se unen a la superficie de cristales de fosfato cálcico e inhiben el crecimiento y la disolución de los cristales. Además, pueden inhibir directamente la actividad resortiva de los osteoclastos.
   b. El **pamidronato** y el **ácico zoledrónico** son inhibidores muy potentes de la resorción ósea y fármacos muy eficaces para el tratamien to de la hipercalcemia de las neoplasias. El pamidronato fue el tratamiento de elección de la hipercalcemia neoplásica durante varios años, pero ha sido sustituido en gran medida por el ácido zoledrónico, que es al menos igual de eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia y que puede administrarse durante un período más corto.
      (1) Dosis y administración. En la hipercalcemia moderada y sintomática

(calcio sérico corregido de 12-13,5 mg/dl), la dosis recomendada de pamidronato es de 60 mg a 90 mg i.v. en dosis única durante 4 h a 24 h. La dosis máxima recomendada de ácido zoledrónico en la hipercalcemia neoplásica es de 4 mg, administrados como dosis única en infusión intravenosa durante no menos de 15 min. Las dosis suelen ajustarse según la función renal. Pueden administrarse dosis repetidas en 3 a 4 días si no se ha observado una respuesta adecuada.

(2) Efectos secundarios. El pamidronato y el ácido zoledrónico suelen tolerarse bien. En ocasiones se ha observado febrícula con aumentos de 1 °C en algunos pacientes tras administrar el fármaco. Se supone que la fiebre transitoria se debe a la liberación de citocinas por los osteoclastos. En aproximadamente el 20 % de los pacientes se observan dolor, enrojecimiento, hinchazón e induración del punto de infusión. Puede observarse hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia en el 15 % de los pacientes. Ambos fármacos deben usarse con precaución en los pacien -tes con disminución de la función renal. La osteonecrosis mandibular asociada a procedimientos y afecciones odontológicas puede ser un efecto secundario debilitante de los bisfosfonatos, y necesitará la habilidad de un odontólogo o cirujano maxilofacial con experiencia.

4. **Glucocorticoides.** La administración de grandes dosis iniciales de hidrocortisona (250-500 mg cada 8 h i.v., o su equivalente) puede ser eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia asociada a enfermedades linfo-proliferativas como el linfoma no hodgkiniano y el mieloma múltiple, así como en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas. Sin embargo, los glucocorticoides pueden tardar varios días en reducir los valores de calcio sérico. El tratamiento de mantenimiento debe iniciarse con prednisona (10-30 mg/día v.o.). Los mecanismos por los que los glucocorticoides reducen el calcio sérico son múltiples.
5. **Complementos de fosfato orales.** El tratamiento oral con fosfato en dosis de 1,5 g/día a 3 g/día de fósforo elemental como complemento para el tratamiento crónico de la hipercalcemia neoplásica ya no suele utilizarse. Estos complementos de fosfato no deben administrarse nunca a pacientes con insuficiencia renal ni en caso de hiperfosfatemia, ya que puede producirse calcificación de las partes blandas. Es importante controlar los valores de calcio y fósforo, así como el producto entre el calcio y el ión fósforo, con el fin de evitar la aparición de calcificaciones metastásicas.
6. **Otros fármacos.** La calcitonina de salmón no se usa habitualmente debido a la necesidad de una administración frecuente y a la rápida desaparición de respuesta al tratamiento. Sin embargo, tiene una duración de acción rápida y puede administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva e hipercalcemia. La calcitonina de salmón se administra en dosis de 4 UI/kg cada 12 h s.c. o i.m. La dosis puede aumentarse a 8 UI/kg cada 12 h después de 24 h a 48 h si la respuesta no es satisfactoria.

VIII. METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas se producen con frecuencia en numerosos tipos de tumores, y tienen una gran posibilidad de causar morbilidad. La afectación ósea puede ser una fuente de dolor constante, que limitará la actividad y la calidad de vida del paciente. Las consecuencias de la afectación vertebral ya se han comentado. La aparición de una fractura patológica en un hueso que soporta carga tiene consecuencias graves: los pacientes que, debido a ello, quedan inmovilizados o encamados, están predispuestos a sufrir diversas complicaciones, entre ellas trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, neumonía por aspiración y úlceras de decúbito, así como consecuencias psicosociales, como la depresión.

A. Manifestaciones clínicas

La afectación ósea por una metástasis puede manifestarse con una gran diversidad de síntomas clínicos, que pueden ir desde el dolor constante con exacerbaciones nocturnas, hasta el dolor agudo con la presión, la carga de peso, otros usos o la amplitud de movimiento del lado afectado. Puede existir o no dolor con la palpación de la zona ósea afectada. El dolor con la palpación o el dolor agudo con la carga de peso suelen indicar un mayor grado de alteración de la arquitectura ósea y, por tanto, una mayor posibilidad de que se produzcan fracturas, sobre todo en una zona de carga de peso.

B. Hallazgos radiológicos

Los hallazgos radiológicos suelen depender del tipo de neoplasia, así como de la extensión de las metástasis. Por ejemplo, el mieloma múl tiple suele presentar lesiones osteolíticas puras; en consecuencia, las gammagrafías óseas con radionúclidos casi nunca son útiles en la evaluación de los pacientes con esta afección, y se preferirá una serie ósea metastásica (radiografías simples). Por el contrario, el cáncer de próstata suele causar lesiones puramente osteoblásticas y, por tanto, la prueba diagnóstica de elección será, en este caso, la gammagrafía ósea con radionúclidos. En general, la mayoría de los tipos tumorales tienen la posibilidad de causar un tipo u otro de lesión ósea o ambos tipos, y puede realizarse una gammagrafía ósea para permitir una «visión global» en estos pacientes. Aunque una tomografía por emisión de positrones marcada con fluorodesoxiglucosa también puede detectar metástasis óseas, salvo que exista un motivo para observar áreas no óseas para buscar otras localizaciones de la enfermedad, esta prueba no es necesaria y además es mucho más cara.

La presencia de «puntos calientes» en la columna vertebral, en huesos que soportan carga, como el fémur, o en otros huesos largos importantes, como el húmero, debe llevar a realizar una evaluación adicional con radiografías simples de estos huesos. En los pacientes en los que se observa un importante adelgazamiento cortical de los huesos largos o metástasis óseas líticas de gran tamaño, existe un riesgo elevado de aparición de fracturas patológicas, que conllevan una gran morbilidad. Estos pacientes deberán ser evaluados por cirujanos ortopedas con el fin de considerar una cirugía profiláctica para estabilizar el hueso afectado, y también por el departamento de radiooncología, para el tratamiento del tumor y para permitir la regeneración de hueso sano.

C. Tratamiento

1. Cirugía. Dado que el rápido regreso del paciente a una vida lo más normal

posible es una preocupación principal cuando se trata a los pacientes con una enfermedad metastásica, la estabilización quirúrgica suele ser el paso inicial en el tratamiento de las fracturas patológicas de los huesos largos. Si la fractura es la manifestación inicial de la recidiva tumoral, también puede obtenerse una confirmación mediante biopsia. Mientras que las fracturas en zonas de arquitectura ósea residual importante pueden estabilizarse de modo satisfactorio con un clavo intramedular, la destrucción lítica importante puede necesitar un so-porte estructural adicional, como cemento de metacrilato, para llenar el canal intramedular y los defectos corticales. Las fracturas patológicas de huesos que no soportan carga pueden tratarse con entablillados (costillas) o inmovilización en un cabestrillo (húmero o clavícula) mientras se proporciona radioterapia para promover la curación. La fijación también puede usarse en las extremidades superiores para acelerar la recuperación funcional, sobre todo en el húmero. La estabilización quirúrgica de la columna vertebral también puede emplearse en determinadas circunstancias (siempre que el paciente tenga un tiempo previsto de supervivencia de más de 3 meses), con procedimientos abiertos o mínimamente invasivos como la cifoplastia y la vertebroplastia, y puede lograr un importante alivio del dolor y la disminución del riesgo de compresión medular y radicular.

2. **Radioterapia externa.** Las dosis de radioterapia de 15 Gy a 20 Gy en tres a cinco fracciones logra el alivio completo del dolor en alrededor del 50 % de los pacientes, con un 30 % adicional de casos en los que el dolor disminuye en alguna medida; el 80-90 % muestra una mejoría importante con 30 Gy a 40 Gy. Puede esperarse que el alivio de los síntomas se produzca en 2 a 3 semanas. En los pacientes en los que cabe esperar una supervivencia más prolongada, pueden utilizarse dosis superiores durante un mayor número de fracciones. La mayoría de los pacientes logra resultados óptimos con tandas de 30 Gy en diez fracciones (2 semanas) o de 40 Gy en quince fracciones (3 semanas).

Los campos de la radioterapia deben incluir el área de afectación ósea evidente, como se muestra en la radiografía, y la gammagra -fía ósea, con una extensión suficiente para evitar la recidiva en los bordes del portal de radioterapia. Casi nunca es necesario tratar un hueso largo entero, salvo que esté afectado todo él, porque la invasión de la reserva medular puede afectar a cualquier quimioterapia sistémica que también pudiera estar indicada.

3. **Tratamiento con estroncio-89.** Un enfoque diferente al tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas consiste en el uso de radioisótopos, como el estroncio-89, que se administra por inyección intravenosa. Este isótopo tiene una gran selectividad por el tejido óseo, es un emisor de radiación β y su penetración en los tejidos circundantes es escasa. Se ha documentado que la afinidad del estroncio por la afectación ósea metastásica es 2 a 25 veces mayor que su afinidad por el hueso sano. Este tratamiento es especialmente útil en pacientes con cáncer de mama o de próstata con numerosas metástasis óseas o que han recibido radiación externa máxima en una localización

específica. El alivio del dolor puede lograrse tan sólo 1 a 2 semanas después de la primera inyección. El 10-20 % de los pacientes presenta un alivio completo del dolor. En otro 50-60 % se observa al menos una reducción moderada de los síntomas. Las respuestas duran de 3 a 6 meses. Los pacientes que presentan algún alivio de los síntomas pueden recibir múltiples dosis a intervalos de 3 meses si una recuperación hematológica ha sido adecuada.

Los efectos tóxicos del estroncio-89 son fundamentalmente hematológicos, afectando tanto a los leucocitos como a los trombocitos. Alrededor del 10 % de los pacientes sufre un «brote» transitorio de dolor óseo, reacción que suele anunciar una respuesta al tratamiento. Otros radioisótopos que pueden usarse para paliar las metástasis óseas dolorosas son el samario-153 y el renio-186.

4. **Bisfosfonatos.** El pamidronato y el ácido zoledrónico son inhibidores específicos de la actividad de los osteoclastos. No sólo son eficaces para el tratamiento de la hipercalcemia paraneoplásica, sino que también pueden reducir el dolor óseo y las fracturas, principalmente en pacientes con mieloma múltiple, con cáncer de mama y con cáncer de próstata. El ácido zoledrónico parece ser más eficaz que el pamidronato en la reducción del riesgo de aparición de episodios relacionados con los huesos.

Lecturas recomendadas

Allon M, Shanklin N. Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:508–514.

Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol.* 1993;13:273–280.

Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:207–224.

Ciesielski-Carlucci C, Leong P, Jacobs C. Case report of anaphylaxis from cisplatin/paclitaxel and a review of their hypersensitivity reaction profiles. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:373–375.

Cooper PR, Errico TJ, Martin R, et al. A systematic approach to spinal reconstruction after anterior decompression for neoplastic disease of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery.* 1993;32:1–8.

Courtheoux P, Alkofer B, Al Refai M, Gervais R, Le Rochais JP, Icard P. Stent placement in superior vena cava syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:158–161.

Escalante CP. Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology.* 1993;7:61.

Garmatis CJ, Chu FC. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology.* 1978;126:235.

George R, Jeba J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2008;(4): CD006716.
Gray BH, Olin JW, Graor RA, et al. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest.* 1991;99:54–59.
Greenberg A. Hyperkalemia: treatment options. *Semin Nephrol.* 1998;18:46–57.
Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1100– 1103.
Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558–567.
Man Z, Otero AB, Rendo P, et al. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions. *Lancet.* 1990;335:663.
Noel G, Bollet MA, Noel S, et al. Linac stereotactic radiosurgery: an effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1555–1561.
Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:643–648.
Porter AT, Davis LP. Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. *Oncology.* 1994;8:93.
Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2006;24:3388– 3393.
Rades D, Stalpers LJ, Schulte R, et al. Defining the appropriate radiotherapy regimen for metastatic spinal cord compression in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2006;42:1052–1056.
Seifert V, Zimmerman M, Stolke D, et al. Spondylectomy, microsurgical decompression and osteosynthesis in the treatment of complex disorders of the cervical spine. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;124:104–113.
Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventio nal surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:203– 213.
Thiebaud D, Leyvraz S, von Fliedner V, et al. Treatment of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate. *Eur J Cancer.* 1991;27:37–41.
Weissman DE. Steroid treatment of CNS metastases. *J Clin Oncol.* 1988;6:543–551.
Witham TF, Khavkin YA, Gallia GL, Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:87–94.

Derrames pleurales, peritoneales y pericárdicos, e infiltrados meníngeos neoplásicos

Rekha T. Chaudhary

No es habitual encontrar derrames neoplásicos pleurales, peritoneales y pericárdicos, e infiltrados meníngeos neoplásicos en las etapas iniciales del cáncer. Aparecen con mayor frecuencia cuando la enfermedad está diseminada y suelen anunciar un pronóstico desfavorable. Aunque los derrames pleurales y peritoneales pueden tener en un principio escasos efectos adversos sobre la calidad de vida del paciente, cuando avanzan pueden llegar a ser incapacitantes y causar la muerte. Los derrames pueden indicar un mal pronóstico; por ejemplo, la mediana de supervivencia tras un diagnóstico de derrame pleural neoplásico es de 4 meses. Por tanto, es necesario que el médico mantenga un índice elevado de sospecha ante estos problemas y que esté preparado para emprender las acciones adecuadas y proporcionar rápidamente al paciente el tratamiento paliativo.

I. DERRAMES PLEURALES

A. Causas

Los derrames pleurales neoplásicos aparecen asociados a la presencia de un tapizado pleural por células neoplásicas, de un exudado en el espacio pleural o de un bloqueo de venas o vasos linfáticos. La neoplasia asociada con mayor frecuencia a derrames pleurales en las mujeres es el carcinoma de mama, y en los hombres, el carcinoma de pulmón. Otras causas de derrames pleurales neoplásicos son el linfoma, el mesotelioma y los carcinomas de ovario, de tubo digestivo, de vías urinarias y de útero. El cáncer no es la única causa de los derrames, incluso en pacientes con una neoplasia diagnosticada; por tanto, es importante tratar de descartar otros posibles desencadenantes, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la infección y el infarto de miocardio.

B. Diagnóstico

1. **Diagnóstico clínico.** Los derrames pueden ser asintomáticos o pueden sospecharse por la presencia de síntomas respiratorios como disnea de esfuerzo o de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna o, en ocasiones, presión torácica o tos. El paciente puede sentirse más cómodo en decúbito lateral cuando el derrame es unilateral. En la exploración física, la matidez con la percusión, la disminución del frémito al tacto, la disminución del murmullo vesicular y la egofonía son signos habituales sobre la zona del

derrame.

2. Debe realizarse una **radiografía de tórax** para confirmar la impresión clínica. Si parece que existe líquido, se obtendrá una placa en decúbito lateral, que ayudará a calcular el volumen del derrame y la libertad que tiene dentro del espacio pleural.
3. Se realizará una **toracocentesis diagnóstica.** Si existe loculación, resultará útil la guía ecográfica. Debe obtenerse una muestra de líquido para los cultivos bacterianos, micóticos y acidorresistentes, para el estudio citológico y para determinar la concentración de proteínas (superior a 3 g/dl en la mayoría de los exudados), lactato deshidrogenasa (LDH), densidad y recuento de células. El estudio citológico es importante porque si los resultados son positivos, como sucede en el 50% al 70% de los pacientes con un derrame neoplásico, se podrá establecer el diagnóstico. Otros parámetros del líquido pleural que pueden resultar útiles a la hora de determinar que el líquido es un exudado y no un trasudado son una densidad de más de 1,015, una concentración de proteínas mayor de 0,5 veces la concentración de proteínas séricas, un valor de LDH más de 0,6 veces el valor de LDH sérica y una concentración de glucosa baja. Es prudente realizar el estudio citológico de un derrame pleural recién descubierto, independientemente de si se conoce que el paciente sufre una neoplasia, porque en casi la mitad de los derrames pleurales neoplásicos este hallazgo es el primer signo de cáncer. En algunos pacientes, puede ser útil analizar el antígeno car cinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*) en el líquido pleu ral. Los valores superiores a 20 ng/ml sugieren la presencia de un adenocarcinoma, aunque no sustituyen al diagnóstico histológico en pacientes sin antecedentes neoplásicos. Pueden observarse elevaciones del CEA en adenocarcinomas de diversas localizaciones primarias, entre ellas la mama, el pulmón y el tubo digestivo. Los valores elevados (1020 ng/ml) pueden reflejar la presencia de una neoplasia o de trastornos benignos, como una infección pulmonar. No se ha establecido todavía el papel que puede tener la valoración de otros marcadores tumorales de forma sistemática. Igualmente, sigue sin determinarse la utilidad de los anticuerpos monoclonales y de los estudios de reordenamiento génico en pacientes con linfomas para distinguir células linfocíticas o mesoteliales reactivas de células cancerosas. El uso sistemático de una serie de marcadores tumorales es costoso, requiere tiempo y no se recomienda.
4. La **biopsia pleural** puede ser útil para establecer el diagnóstico hasta en el 20% de los pacientes en los que los resultados de la citología del líquido pleural son negativos.
5. La **toracotomía** o la **pleuroscopia** con biopsia directa pueden realizarse en pacientes con resultados negativos en la citología y la biopsia pleural, pero en quienes sigue existiendo la sospecha de la presencia de una afección neoplásica.

C. Tratamiento

Dado que los derrames pleurales neoplásicos suelen ser un signo de enfermedad

sistémica, en lugar de localizada, el mejor tratamiento es el que trata de forma eficaz la neoplasia de un modo sistémico. Lamentablemente, con frecuencia no es posible administrar el tratamiento sistémico eficaz, sobre todo cuando la neoplasia no suele responder a él (p. ej., en el carcinoma no microcítico de pulmón) o en pacientes que ya han recibido un tratamiento intensivo y en quienes el tratamiento sistémico ya no resulta eficaz. En estas circunstancias, se necesitará un tratamiento locorregional para paliar los síntomas del paciente.

1. **Drenaje.** Numerosos derrames pleurales neoplásicos recidivan 1 a 3 días después de realizarse una toracocentesis simple; alrededor del 97% recidivan en un mes. El drenaje con sonda pleural (toracotomía con sonda cerrada) permite que las superficies pleurales se opongan y, si se mantiene durante varios días, puede producirse la obliteración del espacio y la mejoría del derrame durante varias semanas o meses. Cuando se usa en solitario, no parece ser tan eficaz como cuando se añade un citotóxico o un esclerosante, y por tanto, suele instilarse una de estas sustancias en el espacio mientras la sonda pleural está colocada. En los pacientes en los que el derrame se acumula lentamente (más de 1 mes), la toracocentesis repetida es una opción.
2. **Citotóxicos y esclerosantes o pleurodesis.** Los fármacos más utilizados para su administración intrapleural son la bleomicina, la doxiciclina y el talco; otros fármacos, como el fluorouracilo, el interferón α y el acetato de metilprednisolona, se han usado con menos frecuencia. Los estudios aleatorizados han sugerido que la bleomicina puede ser más eficaz que la doxiciclina (en parte, debido a que la doxiciclina en ocasiones necesita administraciones de múltiples dosis), y que el talco demuestra ser igual o ligeramente mejor que la bleomicina en lo que a recidivas se refiere. La toxicidad de estas sustancias varía, así como la facilidad de administración y su coste. Además, la experiencia del centro es la que suele determinar el fármaco que finalmente se va a utilizar. No obstante, para lograr una eficacia óptima, se necesita que el drenaje del líquido pleural sea lo más completo posible antes de realizar la instilación.

a. **Método de administración.** El fármaco que se va a utilizar se diluye en 50 ml a 100 ml de solución salina y se instila a través de la cánula de toracostomía en la cavidad torácica después de haber drenado el derrame durante al menos 24 h y de que la velocidad de obtención sea inferior a 100 ml/24 h. Durante el procedimiento, se procurará evitar cualquier fuga de aire. La cánula de toracostomía se pinza y se cambia sucesivamente al paciente de posición, colocándole en posición de decúbito prono, supina y lateral durante períodos de 15 min durante las 2 h a 6 h siguientes. A continuación, se vuelve a conectar el tubo al sistema de succión o de drenaje gravitatorio durante al menos 18 h para asegurarse de que las superficies pleurales permanecen opuestas y para evitar la acumulación rápida de cualquier líquido como reacción a la instilación. Algunos médicos repiten la instilación todos los días durante un total de 2 a 3 días, aunque con la mayoría de los fármacos no se ha demostrado que suponga beneficio alguno. Entre las excepciones, se encuentran el acetato de metilprednisolona y la doxiciclina, que parecen ser

más eficaces con dosis adicionales. Si el drenaje es inferior a 40 ml a 50 ml durante las 12 h anteriores, debe retirarse la sonda y realizarse una radiografía de tórax para asegurarse de que no se ha producido un neumotórax al retirar la sonda. Si el tubo de toracostomía sigue drenando más de 100 ml/24 h tras la última instilación, es posible que sea necesario dejarlo colocado durante 48 h a 72 h más, con el fin de asegurar que se produzca la máxima adhesión entre las superficies pleurales. Debido a que el uso de esclerosantes puede ser doloroso, es prudente que el médico considere la utilización de una pauta analgésica con opioides, sobre todo durante las 24 h iniciales.

b. Esclerosantes recomendados. A la hora de elegir una sustancia esclerosante, hay que tener en cuenta la eficacia, los efectos secundarios, el coste y la experiencia del centro y del profesional. En un estudio prospectivo se observó que la bleomicina era más eficaz que la tetraciclina, aunque también es más cara por dosis que las demás sustancias. El talco es el más barato, pero esto es algo que debe sopesarse con los costes de procedimientos relacionados, entre ellos la toracoscopia y la anestesia. En lo que respecta a la velocidad de recidiva de los derrames a los 90 días y posteriormente, el talco es quizá superior a la bleomicina.

(1) La **bleomicina** (1 mg/kg o 40 mg/m^2) tiene un efecto mielosupresor relativamente escaso y es muy eficaz.

(2) El **talco** (5 g) suele administrarse en forma de polvo. Es muy eficaz, pero necesita toracoscopia y anestesia general. En algunas ocasiones se ha documentado un síndrome de dificultad respiratoria del adulto, principalmente con dosis superiores a 10 g. Si el paciente presenta un riesgo elevado por la anestesia general, puede administrarse una pasta aguada (lechada) de talco a la cabecera del paciente, aunque probablemente es menos eficaz que el polvo para toracoscopia.

(3) La **doxiciclina** (500 mg) puede causar dolor torácico de tipo pleurítico. Es posible que si se administra una inyección de 10 ml de lidocaína al 1% (100 mg) a través de la sonda pleural este síntoma se reduzca.

c. Otros fármacos

(1) El **fluorouracilo** (23 g, dosis total) puede tener una ventaja teórica en carcinomas sensibles, pero no se ha determinado si esa ventaja tiene una importancia práctica. El dolor suele ser mínimo. Algunos pacientes pueden presentar una disminución del recuento leucocitario especialmente con la dosis más elevada.

(2) El **interferón**α (50 × 106 UI) suele causar síntomas seudogripales. Las dosis inferiores parecen ser ineficaces. Hay que tratar a los pacientes con paracetamol (650 mg) antes y 6 h después de la administración de interferón. Para los escalofríos producidos por el interferón, puede administrarse petidina (25 mg i.v. lenta).

(3) El **acetato de metilprednisolona (**80160 mg) parece tolerarse bien.

d. Respuestas. El drenaje a través de la sonda pleural con la instilación de uno de los fármacos comentados en el apartado I.C.2.b o c controla los derrames pleurales en más del 75% de las ocasiones. La duración de la respuesta suele ser breve, con una mediana de entre 3 y 6 meses, salvo que la enfermedad sistémica del paciente quede bajo un control adecuado. En esa circunstancia, el derrame puede no reaparecer durante años o, al menos, hasta que la enfermedad sistémica aparezca de nuevo.

e. Efectos secundarios. Entre los efectos secundarios comunes a la mayoría de los esclerosantes empleados se encuentran el dolor torácico, la fiebre y la hipotensión ocasional. No suelen ser efectos graves y pueden controlarse con las medidas sintomáticas habituales. La fiebre que aparece tras una pleurodesis no suele deberse a infección.

3. La **colocación de un catéter pleural permanente** es otra opción para los pacientes con derrames pleu rales recurrentes. Consiste en la colocación en el espacio pleural de un catéter blando, flexible, con válvulas, conectado a un sistema de drenaje. Los pacientes deben estar dispuestos a atender el catéter de forma ambulatoria, pero a diferencia de una sonda pleural habitual y de la pleurodesis, esto permite que el paciente reciba tratamiento de forma extrahospitalaria. Tiene la misma eficacia que la pleurodesis, pero conlleva un riesgo añadido de infección debido al catéter permanente. Al cabo de un mes o más de la colocación del catéter pleural puede producirse una pleurodesis espontánea.

4. La **toracotomía** y la **abrasión pleural** pueden intentarse más tarde en los derrames que no responden a otro tratamiento médico, cuando el pronóstico es relativamente bueno.

II. DERRAMES PERITONEALES

A. Causas

Los derrames peritoneales neoplásicos suelen producirse asociados a la siembra difusa de la superficie peritoneal con pequeños depósitos neoplásicos. En estos derrames puede producirse una alteración del flujo linfático subfrénico o del flujo venoso portal. Por otro lado, se ha propuesto que un factor contribuyente podría ser un fenómeno de «extravasación o filtración capilar» mediado por células tumorales o células efectoras inmunitarias. El carcinoma de ovario es la neoplasia maligna que se asocia con más frecuencia a estos derrames en las mujeres, mientras que en los hombres, los carcinomas digestivos son los más habituales. Otras neoplasias que pueden causar derrames peritoneales son el carcinoma oculto o de origen desconocido, el linfoma, el mesotelioma y los carcinomas de útero y mama. Las metástasis hepáticas por sí solas, salvo que estén muy avanzadas, no suelen asociarse a derrames peritoneales sintomáticos.

B. Diagnóstico

1. Síntomas y signos. Los pacientes pueden estar completamente asintomáticos o tener tal cantidad de líquido que produzca una distensión abdominal importante, dolor abdominal y dificultad respiratoria. Si existen metástasis peritoneales, la movilidad intestinal puede estar alterada y, en ocasiones, parecer un íleo paralítico, y puede causar pérdida de apetito, saciedad precoz,

náuseas y vómitos. En la exploración, la parte inferior del abdomen y los flancos sobresalen cuando el paciente está en decúbito supino. Los signos que confirman la afección son una matidez que se desplaza, la presencia de oleada ascítica, la disminución de los ruidos hidroaéreos intestinales o el «signo del charco» (matidez periumbilical cuando el paciente se apoya sobre las rodillas y los codos).

2. **Pruebas radiológicas.** En una placa de abdomen con el paciente en decúbito puede observarse la presencia de ascitis, aunque las radiografías son menos sensibles que la tomografía computarizada (TC) o que la ecografía para detectar líquido. La TC también es útil para definir si existen linfadenopatías retroperitoneales, masas tumorales en el abdomen o la pelvis, o metástasis hepáticas asociadas a la ascitis.
3. **Paracentesis.** Se utiliza para distinguir las neoplasias de otras causas de derrames peritoneales, entre ellas la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y la peritonitis. Se encuentran células neoplásicas en aproximadamente la mitad de los pacientes en los que el derrame se debe a una neoplasia. Hay otras pruebas que son menos fiables y las decisiones terapéuticas deben basarse con frecuencia en datos incompletos. Las concentraciones elevadas de LDH y proteínas, junto con cultivos y una tinción de Gram negativos, apoyan la presencia de una neoplasia, aunque en realidad no sean específicos de ellas. El uso de anticuerpos monoclonales para identificar células tumorales sigue siendo únicamente experimental. También resulta útil el gradiente albúmina séricaascítica, que se calcula sencillamente restando la albúmina del líquido ascítico de la albúmina sérica. Si el gradiente es de, al menos 1,1 g/dl, lo más probable es que la ascitis se deba a hipertensión portal, insuficiencia cardíaca congestiva o metástasis hepáticas masivas en un paciente con cáncer. Si el gradiente es inferior a 1,1 g/dl en un paciente con cáncer, la causa más probable es la presencia de metástasis peritoneales o cualquier otra afección inflamatoria.

C. Tratamiento

Al igual que sucede con los derrames pleurales, los derrames peritoneales neoplásicos suelen solucionarse de forma óptima con tratamiento sistémico eficaz. (La posible excepción la constituyen los derrames peritoneales del carcinoma de ovario. En esta circunstancia, el tratamiento intraperitoneal puede tener una ventaja, al menos como un componente del tratamiento, porque la mayor parte de la afección sistémica se localiza sobre la superficie peritoneal.) Si el paciente no responde al tratamiento sistémico adicional, deberá intentarse el tratamiento regional, aunque la probabilidad de obtener resultados es menor y las complicaciones son mayores con los derrames peritoneales que con los derrames pleurales. La eficacia puede ser menor debido a la mayor probabilidad de aparición de loculaciones en zonas inaccesibles al tratamiento y a la imposibilidad de obliterar el espacio peritoneal del mismo modo que puede hacerse con el espacio pleural. Las complicaciones son mayores debido al aumento de las adherencias causadas por el tratamiento instilado y al aumento consiguiente de problemas intestinales obstructivos.

1. La **paracentesis** puede ser útil para aliviar la presión intraabdominal. Si la ascitis ha causado una alteración respiratoria, la paracentesis puede proporcionar un alivio temporal. Sin embargo, la extracción rápida de grandes volúmenes de líquido (más de 1 l) puede causar hipotensión y shock, y si se realizan paracentesis frecuentes, puede aparecer desequilibrio electrolítico y hipoalbuminemia grave. Los procedimientos repetidos podrían suponer para el paciente un mayor riesgo de sufrir peritonitis o lesión intestinal. Este procedimiento, por tanto, sólo consigue un beneficio temporal.
2. El **reposo en cama** y la **restricción de sal en la dieta**, aunque es útil en el tratamiento de varias causas no neoplásicas de ascitis, tienen menos efecto beneficioso en las ascitis neoplásicas.
3. Los **diuréticos** pueden ser útiles para reducir la ascitis, aunque hay que procurar no ser excesivamente enérgico en los intentos de estimular la diuresis, por la posibilidad de causar deshidratación e hipotensión. Una opción razonable como diurético sería la combinación de furosemida (40 mg) o hidroclorotiazida (50100 mg/día) y espironolactona (50100 mg/día).
4. **Tratamiento intracavitario.** Los radioisótopos, los fármacos citotóxicos y los esclerosantes se han utilizado con cierta eficacia en el tratamiento de la ascitis neoplásica, pero en general, probablemente menos de la mitad de los pacientes muestran una respuesta satisfactoria. La utilidad de estas sustancias tiene menos que ver con la citotoxicidad tumoral directa y más con la inducción de una respuesta inflamatoria local con posterior esclerosis. Los isótopos radiactivos oro198 y fósforo32 sólo deben ser administrados por personal con experiencia y formación adecuada. Los citotóxicos como el fluorouracilo conllevan menos riesgo para la persona que administra el tratamiento.
   a. **Método.** El líquido peritoneal debe drenarse lentamente a través de un catéter Tenckhoff durante un período de 24 h a 36 h. La posible distribución del fármaco puede determinarse mediante la instilación de macroagregado de albúmina con glucoheptonato marcado con tecnecio-99m en 50 ml de solución salina y la realización de una gammagrafía abdominal. Se instilan 2 l de solución calentada de dializado peritoneal al 1,5%, se mantienen durante 2 h y luego se drenan. A continuación, se mezcla el quimioterápico con 2 l de solución de dializado al 1,5% recién obtenida que contienen 1 000 UI de heparina/l. Tras calentarla, la solución se instila a través del catéter de Tenckoff. Para algunas sustancias, se recomienda realizar el drenaje a las 4 h.
   b. **Fármacos**
      (1) **Cisplatino** (50100 mg/m^2), en especial, para el carcinoma de ovario. El drenaje es opcional. Se recomienda la diuresis salina. No deben emplearse dosis superiores a 100 mg/m^2 sin protección con tiosulfato sódico intravenoso. El cisplatino se repite cada 3 semanas.
      (2) **Fluorouracilo** (1 000 mg, dosis total) en solución salina normal con 25 mEq de bicarbonato sódico/l. El drenaje es opcional. El

tratamiento se administra mensualmente los días 1 a 4.

(3) Mitoxantrona (10 mg/m^2). El drenaje es opcional. Esta dosis se ha administrado semanalmente, aunque deben controlarse los recuentos leucocitarios.

(4) Interferón α (50 × 106 UI), para el cáncer de ovario. El drenaje es opcional. Esta dosis se ha administrado semanalmente durante 4 semanas o más. Los pacientes deben tratarse con paracetamol antes y cada 4 h durante el día del tratamiento.

(5) La **floxuridina** (3 g en 1,52 l de solución salina normal, administrada a diario durante 3 días cada 34 semanas), se ha utilizado en el cáncer de colon, gástrico y de ovario.

(6) Otros fármacos utilizados por vía intraperitoneal son el carboplatino, el paclitaxel, el metotrexato, el arabinósido de citosina, el etopósido, la bleomicina, la tiotepa y la doxorubicina. La interleucina 2 (IL2) en dosis elevadas con células citolíticas activadas por linfocinas ha demostrado ser activo en el cáncer ovárico y colorrectal, pero a expensas de una importante toxicidad, incluida la fibrosis peritoneal, que en general ha impedido la administración de más de una o dos tandas. Se ha utilizado con eficacia la IL2 en dosis menores (6 × 106 UI los días 1 y 7).

5. Las **derivaciones peritoneales-venosas** pueden proporcionar un alivio paliativo en casos de ascitis que no responde al tratamiento, porque la paracentesis recurrente conduce a la infección y a la fuga de líquido peritoneal a través de los puntos de paracentesis. Los posibles inconvenientes son la oclusión de la derivación, la diseminación sistémica del cáncer y la coagulación intravascular diseminada.

III. DERRAMES PERICÁRDICOS

Aunque el 5% al 10% de los pacientes que mueren con una neoplasia diseminada tienen metástasis cardíacas o pericárdicas, el número de los que presentan un derrame pericárdico sintomático es muy inferior. Sin embargo, aunque los derrames pericárdicos neoplásicos no son particularmente frecuentes, tienen una gran importancia debido a la posibilidad de causar un taponamiento cardíaco agudo y la muerte.

A. Causas

Las neoplasias que causan derrames pericárdicos con mayor frecuencia son los carcinomas de pulmón y mama, los linfomas y el melanoma.

B. Diagnóstico

1. Diagnóstico clínico. Los pacientes con un taponamiento cardíaco en evolución pueden presentar diversos síntomas graves, entre ellos ansiedad, disnea, ortopnea, dolor precordial, tos y ronquera. En la exploración física es probable que se observe ingurgitación de las venas del cuello, edema generalizado, taquicardia, tonos cardíacos distantes, des plazamiento lateral de la punta cardíaca, presión arterial sistólica baja y presión del pulso baja, y pulso paradójico. También pueden observarse taquipnea y roce de fricción pericárdica.

2. El **electrocardiograma** (ECG) puede mostrar un bajo voltaje inespecífico, alteraciones de la onda T, elevación de los segmentos ST y alternancia ventricular o la más específica alternancia eléctrica total. También se observan extrasístoles y fibrilación auricular.
3. La **radiografía de tórax** habitualmente muestra un aumento de tamaño de la silueta cardíaca, a menudo con un aspecto abultado, sugestivo de un derrame («corazón en garrafa»). Con frecuencia existe un derrame pleural asociado.
4. La **ecocardiografía** puede confirmar el diagnóstico y proporcionar información importante sobre la localización del derrame en el pericardio.
5. La **pericardiocentesis** demuestra la presencia de células neoplásicas en el estudio citológico en más del 75% de los pacientes.

C. Tratamiento

1. Se utiliza la **expansión de volumen** y el **apoyo vasopresor,** si es necesario, para mantener la presión arterial. Hay que mantener una oxigenación adecuada. Los diuréticos están contraindicados.
2. En casos urgentes, debe realizarse una **pericardiocentesis** con monitorización electrocardiográfica y de la presión arterial. Si el paciente puede estabilizarse o en los casos de derrame pericárdico sin taponamiento, es preferible la pericardiocentesis bajo ECG bidimensional, porque disminuye significativamente la incidencia de laceración cardíaca, arritmia y neumotórax a tensión como complicación del procedimiento.
3. **Instilación de fármacos antineoplásicos o sustancias esclerosantes.** Dado que el dolor puede asociarse al tratamiento intrapericárdico, puede administrarse por esta vía lidocaína (100 mg) como anestésico local. (Se comprobará con el cardiólogo la seguridad en cada paciente.) Tras la instilación del citotóxico o la sustancia esclerosante, se pinza el catéter pericárdico durante 1 h a 2 h y, a continuación, se permite que drene. Puede utilizarse uno de los siguientes fármacos.
   a. **Fluorouracilo** (5001 000 mg en solución acuosa, tal como se comercializa). No suele repetirse la dosis.
   b. **Tiotepa** (25 mg/m^2 en 10 ml de solución salina normal). Puede preferirse en los tumores que se consideran sensibles a los alquilantes. Puede aparecer mielosupresión. No suele repetirse la dosis.

   Las complicaciones del tratamiento intrapericárdico son las arritmias, el dolor y la fiebre.
4. La **radioterapia** con radioisótopos o 2 000 cGy a 4 000 cGy de radioterapia externa puede ayudar a controlar los derrames.
5. La **quimioterapia sistémica** (con pautas habituales) tras la pericardiocentesis es una posible alternativa en las neoplasias malignas recién diagnosticadas que probablemente respondan, como los linfomas. La quimioterapia (intrapericárdica o sistémica) o la radioterapia contro la el derrame durante al menos 30 días en el 60% al 70% de los pacientes.
6. Puede necesitarse la **cirugía** para crear una ventana pericárdica, y puede ser eficaz durante varios meses. Sin embargo, no se recomienda salvo que las medidas más sencillas resulten ineficaces.

IV. INFILTRADOS SUBARACNOIDEOS MALIGNOS

A. Causas

La afectación leptomeníngea con una neoplasia que no es del sistema nervioso central es una complicación inusual de la mayoría de las neoplasias, aunque en los niños con leucemia linfocítica que no han recibido tratamiento profiláctico, la incidencia se aproxima al 50%. Entre las afecciones no leucémicas, el carcinoma de mama y los linfomas (principalmente, el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico de linfocitos T) suponen alrededor del 30% cada uno en los casos de infiltrados subaracnoideos neoplásicos. El carcinoma de pulmón y el melanoma suponen el 10% y el 12%, respectivamente.

B. Diagnóstico

1. **Diagnóstico clínico.** Los pacientes suelen presentar cefalea, alteración del estado psíquico, disfunción de pares craneales o dolor, parestesias o debilidad radiculares. Todo cambio que se produzca en el estado neurológico, particularmente de origen cerebral, de los pares craneales o de raíces medulares, debe alertar al médico de la posibilidad de la presencia de infiltrados subaracnoideos.
2. **Pruebas diagnósticas**
   - **a.** Debe realizarse una **TC** o una **resonancia magnética craneal** para localizar la presencia de cualquier masa intracraneal. Si no se observa masa alguna, deberá realizarse una punción lumbar.
   - **b.** Se realizará una **punción lumbar** para obtener 8 ml a 12 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR); pueden congelarse 4 ml para su uso en pruebas posteriores cuando la evaluación inicial no es concluyente. Se evaluará o realizará:
     - Presión de apertura.
     - Citología de la muestra centrifugada para detectar células neoplásicas.
     - Recuento leucocitario con fórmula.
     - Bioquímica del LCR, incluidas la glucosa y las proteínas.
     - Pruebas microbiológicas según lo indique el cuadro clínico: tinta china o determinación de antígenos de criptococos, tinción de Gram, cultivos (sistemáticos, acidorresistentes, hongos), serología para toxoplasma, reacción en cadena de la polimerasa vírica en LCR (p. ej., virus de EpsteinBarr, citomegalovirus, VIH y virus del herpes simple) y otros estudios especiales.
   - **c.** Se realiza una **RM de la columna vertebral** (o, con menos frecuencia, una mielografía con seguimiento de control mediante TC) si existen signos o síntomas de compresión medular.

C. Tratamiento

Los infiltrados subaracnoideos neoplásicos pueden tratarse con radioterapia, quimioterapia intratecal o una combinación de ambos métodos.

1. **Radioterapia.** El campo de radiación suele limitarse al campo más afectado (con frecuencia, el encéfalo), y la quimioterapia intratecal se usa para controlar los infiltrados en otra localización. Esta técnica se usa incluso aunque suele estar afectado todo el sistema nervioso central, porque la

radiación craneoespinal total causa una mielodepresión grave, lo que limita la tolerancia del paciente a la quimioterapia citotóxica coincidente o posterior.

2. La **quimioterapia** puede administrarse por punción lumbar o, preferiblemente, en un reservorio implantado mediante cirugía que se comunica con el ventrículo lateral. Este último procedimiento tiene las ventajas de ser fácilmente accesible en aquellos pacientes que necesitan tratamientos repetidos y de proporcionar una mejor distribución del fármaco en comparación con la que puede obtenerse mediante punción lumbar. Cuando se usa este reservorio, debe retirarse un volumen de LCR igual al que va a inyectarse (610 ml) a través del reservorio con una aguja de pequeño calibre. A continuación, se administrará la quimioterapia mediante inyección lenta. Cuando la quimioterapia se administra a través de una punción lumbar, el volumen de inyección (por lo general, 710 ml) debe ser mayor que el volumen de LCR retirado, de forma que se tenga una presión de cierre mayor que la presión de apertura. Este método facilita la distribución del fármaco y reduce al mínimo la cefalea que aparece tras la punción lumbar. Los fármacos que se usan con mayor frecuencia en el tratamiento intratecal son los siguientes:

   a. Metotrexato: 12 mg/m^2 (máximo de 15 mg) dos veces a la semana hasta que el LCR queda limpio de células neoplásicas; a continuación, mensualmente.

   b. Citarabina: 30 mg/m^2 (máximo de 50 mg) dos veces a la semana hasta que el LCR queda limpio de células neoplásicas; a continuación, mensualmente.

   c. Citarabina liposómica: se administran 50 mg (dosis total) cada 14 días, dos dosis. Si el LCR queda limpio, se administrarán 50 mg cada 14 días, dos dosis adicionales. A continuación se adminis trarán 50 mg cada 4 semanas en dos dosis más (un total de seis dosis).

   d. Tiotepa: 210 mg/m^2 dos veces a la semana hasta que el LCR quede limpio de células neoplásicas; a continuación, mensualmente.

   Cada uno de estos fármacos se administra en solución salina sin conservantes o, si está disponible, diluyente sin conservantes amortiguado similar a la solución de Elliot. Cualquier solución posterior de lavado debe tener una composición similar. Otros fármacos utilizados para tratar derrames (p. ej., fluorouracilo, mecloretamina o isótopos radiactivos) *no* deben usarse para tratar la afectación meníngea.

D. Respuesta al tratamiento

La mayoría de los pacientes con leucemia o linfoma meníngeos responden a una combinación de radioterapia y quimioterapia intratecal. Los carcinomas tienen menos probabilidades de mejorar, aunque pueda observarse una mejoría leve o moderada hasta en el 50% de los pacientes.

E. Complicaciones

La quimioterapia intratecal con o sin radioterapia puede causar aracnoiditis o meningitis aséptica, crisis convulsivas, encefalopatía aguda, mielopatía, leucoencefalopatía y neuropatía radicular. La depresión medular no suele ser grave,

salvo que el paciente reciba también radiación espinal o quimioterapia sistémica. Puede administrarse ácido folínico por vía oral tras el metotrexato intratecal (10 mg de ácido folínico v.o. cada 6 h durante seis a ocho dosis, empezando al mismo tiempo que el metotrexato o 24 h después) para evitar los efectos tóxicos medulares. Sin embargo, las complicaciones graves no son frecuentes, y en los pacientes con una afección metastásica avanzada, no suelen ser un problema importante.

Lecturas recomendadas

Derrames pleurales

Andrews CO, Gora W. Pleural effusions: pathophysiology and management. ***Ann P harmacother.*** **1994;28:894–903.**

de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. ***Chest.*** **2001;119:801–806.**

Diacon AH, Wyser C, Bollinger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. ***Am J Respir Crit Care Med.*** **2000;162:1445–1449.**

Fuller DK. Bleomycin versus doxycyclines: a patient-oriented approach to pleuro desis. ***Ann Pharmacother.*** **1993;27:794.**

Herrington JD. Chemical pleurodesis, with doxycycline 1 g. ***Pharmacotherapy.*** **1996;16:290–295.**

Johnson WW. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. ***Cancer.*** **1985;56:905.**

Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. ***J Surg Oncol.*** **1997;36:81–83.**

Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs. doxycyline with small-bore catheter drainage. ***Chest.*** **1998;113:1305–1311.**

Putnam JB Jr, Walsh GL, Swisher SG, et al. Outpatient management of malignant pleural effusion by a chronic indwelling catheter. ***Ann Thorac Surg.*** **2000;69:369–375.**

Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. ***Eur J C ardiothorac Surg.*** **2006;30:827–832.**

Tremblay A, Mason C, Michaud G. Use of tunnelled catheters for malignant pleural effusions in patients fit for pleurodesis. ***Eur Respir J.*** **2007;30(4):759–762.**

Van Hoff DD, LiVolsi V. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura: a review of 272 biopsies. ***Am J Clin Pathol.*** **1975;64:200.**

Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant p leural effusions. *Ann Intern Med.* 1994;120:56–64.

Derrames peritoneales

Lacy JH, Wieman TJ, Shivley EH. Management of malignant ascites. *Surg Gynecol O bstet.* 1984;159:397.

Muggia FM, Liu PY, Alberts DS, et al. Intraperitoneal mitoxantrone or floxuridine: effects on time-to-failure and survival in patients with minimal residual ovarian cancer after second-look laparotomy: a randomized phase II study by the Southwest Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 1996;61:395–402.

Speyer JL, Beller U, Colombo N, et al. Intraperitoneal carboplatin: favorable results in women with minimal residual ovarian cancer after cisplatin therapy. *J Clin Oncol.* 1990;8:1335–1341.

Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, et al. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery.* 1985;95:414.

Derrames pericárdicos

Buzaid AC, Garewal HS, Greenberg BR. Managing malignant pericardial effusion. *West J Med.* 1989;150:174–179.

Callahan JA, Seward JB, Nishimura RA, et al. Two-dimensional echocardiographically guided pericardiocentesis: experience in 117 consecutive patients. *Am J Cardiol.* 1985;55:476–479.

Helms SR, Carlson MD. Cardiovascular emergencies. *Semin Oncol.* 1989;16:463.

Liu G, Crump M, Gross PE, et al. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol.* 1996;14:3141–3147.

Maher ER, Buckman R. Intrapericardial installation of bleomycin in malignant pericardial effusion. *Am Heart J.* 1986;111:613–614.

Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992;117(3): 215–220.

Shepherd FA, Ginsberg JS, Evans WK, et al. Tetracycline sclerosis in the management of pericardial effusion. *J Clin Oncol.* 1985;3:1678–1682.

Infiltrados subaracnoideos neoplásicos

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (Depocyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5:3394– 3402.

Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25:103–119.

Grossman SA. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of leptomeningeal metastasis. In: *American Society of Clinical Oncology, Educational Book*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2001: 598–604.

Gutin PH, Levi JA, Wiernik PH, et al. Treatment of malignant meningeal disease with intrathecal thiotepa: a phase II study. *Cancer Treat Rep.* 1977;61:885–887.

Jaeckle KA, Phuphanich S, van den Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer.* 2001;84:157–163.

Dolor asociado con el cáncer

Richard T. Lee y Michael J. Fisch

Gracias a las técnicas disponibles en la actualidad, es probable que el 85 % de los pacientes oncológicos no lleguen a sufrir dolor intenso. La mayor parte del dolor oncológico puede controlarse con analgésicos administrados por vía oral. Cuando esto no es posible, se dispone de otras técnicas más sofisticadas que pueden proporcionar un buen control del dolor. Lamentablemente, el dolor mal controlado y los efectos secundarios de los analgésicos tienen efectos importantes sobre la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Por ejemplo, síntomas como el estado de ánimo depresivo, el cansancio, la anorexia y las alteraciones del sueño se asocian a un peor control del dolor. Del mismo modo, los efectos secundarios de los opioides pueden causar náuseas crónicas, anorexia, estreñimiento, deshidratación, sedación y confusión. Por tanto, cuando el control del dolor es deficiente, el estado general del paciente y el cumplimiento del tratamiento antineoplásico pueden deteriorarse. Los pacientes y las familias desesperados pueden buscar alivio en tratamientos no probados o incluso en el suicidio asistido. Mejorar no sólo la evaluación y el tratamiento del dolor sino también anticiparnos a élrepercutirá en un gran beneficio para los pacientes

I. PREVALENCIA, GRAVEDAD Y RIESGO DE SUFRIR DOLOR

La mayoría de los pacientes oncológicos con una enfermedad terminal necesitan un control del dolor proporcionado por personal experto. Entre el 60 % y el 80 % de estos pacientes sufre dolor intenso en algún momento de la enfermedad, y casi el 20 % de los pacientes ambulatorios con cáncer refieren dolor moderado o intenso en alguna de las consultas externas. En ocasiones, el paciente expresará el dolor crónico en términos confusos («rigidez», «molestia») o enmascarado por otros síntomas (cansancio, apatía, ansiedad, anorexia). Por este motivo, los cálculos de la prevalencia y el impacto del dolor crónico en esta población quizá son conservadores. No obstante, en Estados Unidos, el 60 % de los pacientes ambulatorios con enfermedad metastásica sufren dolor relacionado con el cáncer, y una tercera parte refiere un dolor tan intenso que altera significativamente la calidad de vida. Los estudios multicéntricos indican que alrededor del 40 % de los pacientes ambulatorios con dolor neoplásico no recibe analgésicos lo suficientemente potentes para controlar el dolor, en especial entre los pacientes pertenecientes a minorías, las mujeres y los ancianos.

II. ETIOLOGÍA DEL DOLOR NEOPLÁSICO

A. Afectación tumoral directa

Se trata de la causa más frecuente de dolor, que se encuentra en alrededor de dos tercios de los pacientes con dolor por cáncer metastásico. La invasión ósea tumoral es la causa física del dolor en aproximadamente el 50 % de estos pacientes. En el 50 % restante, el dolor relacionado con el tumor se debe a compresión nerviosa, infiltración tumoral o afectación del tubo digestivo o las partes blandas.

B. Dolor persistente tras el tratamiento

El dolor persistente por efectos prolongados de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia supone un 20 % adicional de todos los que refieren dolor neoplásico, con un pequeño grupo residual que sufre dolor por afecciones no relacionadas con el cáncer. El dolor crónico es un problema habitual en los supervivientes de esta enfermedad, y en algunos estudios se observa que casi una tercera parte refiere síntomas de dolor activo.

C. Dolor crónico, complejo

La mayoría de los pacientes con cáncer en estadio avanzado presentan dolor en múltiples localizaciones causado por numerosos mecanismos. El dolor se produce por estimulación de los receptores periféricos del dolor o por lesión de fibras nerviosas aferentes. Los receptores periféricos del dolor pueden ser estimulados por presión, por compresión y por tracción, así como por cambios mecánicos relacionados con la enfermedad. El dolor consecuencia de la estimulación de los receptores del dolor se denomina *dolor nociceptivo*. La lesión de los troncos nerviosos viscerales, somáticos o autonómicos produce *dolor neurógeno o neuropático*. Se cree que el dolor neuropático está causado por la actividad espontánea en nervios lesionados por la enfermedad o el tratamiento. Los pacientes con cáncer suelen presentar simultáneamente dolor nociceptivo y dolor neuropático. Además de evaluar las numerosas causas que pueden producir dolor, el médico que realiza la evaluación también debe tener en cuenta los importantes mecanismos de *percepción* y *expresión* del mismo. La percepción del dolor se refiere a la transmisión de la nocicepción al sistema nervioso central (SNC). Las fibras nerviosas periféricas comprenden fibras mielínicas Aδ, que son responsables de la transmisión del dolor agudo, y fibras amielínicas C, que transmiten el dolor sordo y urente. Estas fibras aferentes sensitivas primarias tienen sus cuerpos celulares en el asta dorsal, donde las vías sufren una decusación y ascienden a lo largo de las vías espinotalámicas hasta el tálamo y la corteza cerebral. La estimulación repetitiva o continua de los nervios periféricos puede aumentar la excitabilidad de las neuronas secundarias y extender la región neurológica de percepción y transmisión del dolor. El receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) interviene en la neurobiología de este fenómeno de «excitación», así como en la aparición de tolerancia a los analgésicos opioides. Entender esta biología de la percepción del dolor ayuda a explicar la observación de que algunos pacientes sufren dolor que perdura incluso después de que el tumor o la lesión se hayan resuelto, y a veces el dolor es más intenso del que cabría esperar por la propia lesión nerviosa o tisular. Evidentemente, el médico sólo puede observar de manera directa la expresión del dolor por el paciente; la producción y la percepción del mismo sólo pueden inferirse a partir de indicios indirectos. La expresión del dolor,

es decir, la forma en que los pacientes describen o muestran el dolor, puede estar influida por múltiples factores (estado de ánimo, creencias culturales, etc.). Por este motivo, la evaluación y el tratamiento eficaces del dolor necesitan una comprensión completa y exhaustiva del paciente como persona.

III. VALORACIÓN DEL DOLOR

Para tratar de forma adecuada el dolor, es necesario entender claramente las características de la producción, la percepción y la expresión del mismo, tal como se ha descrito antes. La expresión cambiante del dolor relacionado con el cáncer exige una evaluación repetida, porque pueden aparecer nuevas causas con rapidez, y la gravedad del dolor también puede aumentar con rapidez. En los pacientes con enfermedad avanzada, la presencia de numerosas etiologías del dolor es lo habitual, y no la excepción. Una anamnesis detallada incluirá preguntas sobre la localización, la intensidad y la calidad del dolor, así como sobre los aspectos de la cotidianidad del paciente que pueden verse afectados de forma adversa por la experiencia dolorosa.

Los profesionales sanitarios también deben considerar una evaluación exhaustiva del dolor que incorpore diversas dimensiones de la salud, entre ellas la física, la psicoespiritual y la sociocultural. Al igual que el dolor puede afectar al estado de ánimo del paciente, también se ha observado que la ansiedad o la depresión alteran la percepción del mismo por el paciente. Además, las diferencias socioculturales sobre el significado del dolor alterarán la forma en que los pacientes perciban y expresen los síntomas dolorosos. La identificación de estos factores esenciales contribuirá a un tratamiento eficaz del dolor.

A. Intensidad del dolor

Una evaluación inadecuada del dolor y una comunicación deficiente entre el médico y el paciente respecto a este síntoma son obstáculos importantes para tratarlo. Los médicos y los profesionales de enfermería tienden a infravalorar la intensidad del dolor, especialmente cuando es intenso. Los pacientes cuyos médicos infravaloran su dolor están en riesgo de no recibir un buen tratamiento y ver afectada su actividad. Una pequeña parte de pacientes con cáncer pueden quejarse de dolor de un modo muy dramático o llamativo, pero son mucho más numerosos los pacientes que no expresan toda la intensidad del dolor y su necesidad de recibir un alivio adecuado.

En diversos estudios se ha confirmado que existen numerosas razones para esa duda o indecisión a la hora de comunicar el dolor, entre ellas las siguientes:

- Rechazo a reconocer que la enfermedad está avanzando.
- Miedo a desviar la atención del médico del tratamiento de la enfermedad.
- Resistencia a decir al médico que los tratamientos analgésicos no son eficaces.

Los pacientes pueden rechazar la administración de opioides por las siguientes razones:

- Miedo a la adicción.
- Preocupación por los posibles efectos secundarios neurotóxicos de los opioides (sedación, confusión).
- Frustración por los efectos secundarios digestivos de los opioides (náuseas,

estreñimiento, anorexia).

- Temor a que el uso de opioides «demasiado pronto» ponga en peligro el alivio del dolor cuando este se vuelva más intenso.
- Miedo a que el uso de opioides signifique la proximidad de la muerte.
- Tener creencias religiosas, o normas o enseñanzas sociales que afirman que hay que soportar el dolor.

La información que aborde estas preocupaciones de un modo directo mitigará la mayoría de estos temores, algo que debe considerarse como un paso esencial para el control del dolor. Es importante que los pacientes entiendan que estarán mejor si se su dolor se controla, y que los efectos secundarios de los opioides pueden evitarse o tratarse de un modo eficaz. Existen disponibles materiales didácticos para los pacientes publicados por las iniciativas sobre el dolor del cáncer y el National Cancer Institute (www.cancer.gov), la American Cancer Society (www.cancer.org), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN; www.nccn.org) y la American Society of Clinical Oncology (www.cancer.net), que pueden ser muy útiles tanto para los pacientes como para las familias; hay que proporcionárselo a los pacientes cuando sientan dolor.

La comunicación sobre el dolor se facilita considerablemente si el paciente usa una escala para puntuar su intensidad. En una escala sencilla se ofrecen puntuaciones del 0 al 10, con el 0 como « ausencia de dolor», y el 10, un dolor «tan intenso como pueda imaginarse». Si se usan adecuadamente, las escalas de intensidad del dolor pueden tener un valor incalculable para ajustar los analgésicos y monitorizar los aumentos de dolor al avanzar la enfermedad. El dolor leve suele tolerarse bien y afecta muy poco a las actividades de los pacientes. Sin embargo, existe un umbral por encima del cual el dolor es especialmente invalidante. Se dice que se ha alcanzado este umbral cuando el paciente puntúa la intensidad del dolor con un valor de 5 o más en una escala de 0 a 10. Cuando el dolor es demasiado intenso (7 o más en esta escala), se convierte en el foco principal de atención y afecta a la mayoría de las actividades sin relación directa con este síntoma. Aunque tal vez no sea posible eliminar totalmente el dolor, la reducción de su intensidad a una puntuación de 4 o inferior debe ser una referencia mínima del tratamiento.

Con frecuencia, los pacientes pueden tener dificultades para usar una escala de 0 a 10, o que exista una comunicación limitada debido a la presencia de déficits neurológicos. Al evaluar el dolor inicialmente, el hecho de preguntarles qué nivel de dolor sería tolerable para ellos puede ayudar con una puntuación objetivo para este síntoma. En otros casos, los pacientes pueden indicar sólo cambios mínimos en la puntuación del dolor, aunque muestren signos de una mejoría significativa. En lugar de usar la escala de 0 a 10, otros pacientes pueden responder mejor a la descripción de leve, moderado o intenso, y para otros puede ser mejor describir diferencias en cuanto al dolor estableciendo el porcentaje en que este ha variado. Cuando la comunicación está limitada, las preguntas pueden centrarse en comportamientos como el sueño, se puede preguntar a los familiares sobre la presencia de alteraciones de la conducta o la aparición de irritabilidad, o se pueden tener en cuenta signos no verbales, como el acto de arrugar la frente. El hecho de proporcionar al paciente modos diferentes para expresar la puntuación del dolor,

así como la capacidad del personal para obtener la información, ayudará a evaluar las intervenciones terapéuticas.

En algunos casos, los pacientes pueden presentar niveles elevados de expresión del dolor de forma crónica que no responden a la pauta analgésica inicial y a los medicamentos indicados al mismo tiempo para evitar las náuseas y el estreñimiento. La asistencia adecuada de este grupo de pacientes suele necesitar un método multidisciplinar, que comprende la administración habitual de analgésicos más el asesoramiento y, en ocasiones, el uso de antidepresivos o ansiolíticos. El cambio hábil de los opioides (que suele denominarse *rotación de opioides* o *cambio de opioides*) puede producir una relación favorable entre la analgesia y los efectos secundarios de los estos fármacos. En determinados casos, también puede ser adecuado recurrir a procedimientos intervencionistas, entre ellos los bloqueos nerviosos (como el bloqueo del plexo celíaco), o la administración de opioides y otros fármacos coanalgésicos en el sistema nervioso central (analgesia epidural o intratecal)

B. Pasos para el diagnóstico

Los profesionales que tratan a pacientes de cáncer deben estar familiarizados con los síndromes dolorosos habituales asociados a esta enfermedad:

1. Mostrar al paciente el área del dolor en un dibujo sobre una figura humana ayuda a identificar el síndrome. Esto puede ser particularmente útil para indicar áreas de dolor referido que suelen coincidir con compresión nerviosa.
2. Las preguntas detalladas sobre las características del dolor constituyen un elemento esencial en el diagnóstico. Por ejemplo, el dolor caracterizado como «urente» o «descargas» puede indicar dolor neuropático.
3. Además de la intensidad, estas características incluyen el patrón temporal del dolor (constante o episódico) y su cualidad. El dolor episódico o «casual» (como el dolor intenso en bipedestación) necesita una estrategia terapéutica diferente a la del dolor crónico.
4. Otras características importantes del dolor son la relación con la actividad física y qué es lo que parece aliviarlo.
5. En la exploración física se incluye la exploración del área dolorosa, así como la valoración neurológica y ortopédica. También hay que realizar una breve evaluación del estado de ánimo y de la capacidad cognitiva. La alteración de esta última puede confundir enormemente la evaluación de los síntomas.
6. Puesto que las metástasis óseas son una causa habitual de dolor, y este puede producirse con cambios de la densidad ósea que no se detectan en las radiografías, puede ser útil realizar gammagrafías óseas. La resonancia magnética (RM) será útil para evaluar las áreas retroperitoneal, paravertebral y pélvica, así como de la base del cráneo.

C. Efecto del dolor sobre el paciente

Cuando el dolor es moderado o de mayor intensidad, puede suponerse que ejerce un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente. Ese impacto, que incluye depresión y problemas con el sueño, deberá evaluarse y tratarse cuando sea necesario. Un número reducido de horas de sueño comparado con el último intervalo de tiempo sin dolor, las dificultades para conciliar el sueño, las

interrupciones frecuentes y el despertar precoz por la mañana indican que es necesaria una intervención farmacológica adecuada. Al igual que los pacientes dudan en informar de dolores intensos, también pueden dudar de comunicar la depresión. Los familiares que cuidan al paciente suelen poder proporcionar importantes indicios sobre la presencia o la ausencia de una alteración del estado de ánimo. La depresión grave debe tratarse con métodos terapéuticos que pueden incluir el uso de antidepresivos, el asesoramiento y la derivación a un especialista. En ocasiones, un paciente sólo aceptará una de las opciones sugeridas, por lo que es necesario cierto grado de flexibilidad del médico para obtener los mejores resultados.

Es importante tratar de diferenciar entre el dolor físico y el estrés psicológico. Puede resultar extremadamente difícil realizar una evaluación exacta del dolor en los pacientes con alteraciones cognitivas, sobre todo en los que sufren agitación. Un número reducido de pacientes con estrés psicosocial intenso expresan sus preocupaciones a través de la presencia de dolor físico. Dichos pacientes presentan síntomas que pueden atribuirse a confusión con agitación o a dolor. Aunque es importante reconocer la somatización grave, y derivar al paciente a psiquiatría o asesorarle, reconocer el dolor físico real es asimismo importante. El paciente podría malinterpretar que la opinión médica está atribuyendo una naturaleza totalmente psicológica a su dolor, por lo que una conversación sincera con el paciente sobre la dificultad que muchas personas tienen para distinguir entre dolor físico y emocional, que suelen aparecer juntos, puede ayudar a los pacientes a entender la perspectiva del médico y suele proporcionar una oportunidad para conocer fuentes de dolor que pueden haberse omitido. Finalmente, el abordaje terapéutico para esta situación difícil consiste en proporcionar al mismo tiempo tratamiento para el dolor y control del estrés psicológico del paciente.

D. Adicción y conductas anómalas de consumo de medicamentos

Algunos pacientes con adicción al alcohol u otras drogas pueden solicitar analgésicos por sus efectos psicológicos o pueden mostrar conductas anómalas de consumo de medicamentos. Estas conductas pueden ser: solicitudes frecuentes de nuevas recetas, aumentos no autorizados de las dosis, comunicación de pérdida o robo de las recetas, solicitud insistente en recibir determinados fármacos y adquisición de fármacos similares a partir de otras fuentes médicas. Los pacientes con un trastorno anterior o actual de consumo de sustancias tóxicas también pueden ser difíciles de tratar, debido al temor a la exposición a los analgésicos opioides y a su posible vulnerabilidad a la adicción. En cualquier caso, estas conductas y temores deben comentarse abiertamente y sin juzgar a los pacientes. Por último, deberá alcanzarse un acuerdo sobre el uso de opioides para el tratamiento del dolor (en contraposición a los trastornos del estado de ánimo), y deben esbozarse algunos detalles sobre las expectativas y responsabilidades tanto del médico como del paciente. Con este grupo de pacientes, suele preferirse el uso de opioides de acción prolongada o la infusión continua en lugar del uso de opioides de corta acción o la analgesia controlada por el paciente. Aunque sus cuidados son más complejos, no debe negarse el tratamiento analgésico adecuado a los pacientes con adicción a las drogas o al alcohol.

IV. TRATAMIENTO

A. Aspectos generales

Todos los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con cáncer deben estar familiarizados con las pautas de referencia para el tratamien to del dolor relacionado con esta enfermedad, como las publicadas por la NCCN o por la Agency for Healthcare Research and Quality. En la tabla 31-1 se muestra un ejemplo de una guía práctica sobre el dolor oncológico. Esta guía incorpora principios básicos de la valoración del dolor neoplásico, el tratamiento inicial y el tratamiento sistemático de los efectos secundarios de los opioides.

Para el alivio rápido del dolor relacionado con el cáncer suelen usarse combinaciones de fármacos y otros tratamientos complementarios, administrados simultáneamente y no de forma seriada. La identificación de una neoplasia que puede tratarse como un factor en la producción de dolor requiere radioterapia adecuada (p. ej., en metástasis óseas), quimioterapia o, en algunos casos, cirugía citorreductora. Hasta que este tratamiento alcance la eficacia (lo que puede tardar días o semanas), el dolor del paciente deberá tratarse con analgésicos, con o sin otros procedimientos analgésicos intervencionistas específicos. En algunos casos, los analgésicos son el único tratamiento paliativo eficaz disponible, debido a la afección del paciente, la base física del dolor o las opciones terapéuticas limitadas. Los principios del tratamiento farmacológico del dolor están evolucionando merced a estudios de eficacia analgésica e investigaciones sobre el uso de combinaciones de fármacos paliativos.

Cada vez existe un mayor acuerdo sobre los tipos de fármacos que deben usarse, las vías de administración y el mejor modo de pautarlos. El primer paso será valorar la intensidad del dolor, para lo que suele ser suficiente con categorías del tipo de leve, moderado o intenso. En segundo lugar, hay que elegir el analgésico que se va a usar (no opioide, opioide o una combinación de ambos), lo que suele basarse en el nivel de intensidad del dolor. El paso siguiente es la elección de fármacos complementarios, que pueden aumentar la eficacia analgésica y producir otros efectos paliativos para combatir las consecuencias nocivas del dolor. Finalmente, deberá considerarse también la evaluación de seguimiento de las intervenciones, para asegurarse de que se logra el alivio adecuado.

TABLA 31-1 Ejemplo de guía práctica para el tratamiento del dolor

A. Evaluación exhaustiva del dolor
   1. Evaluación del dolor. Se determinará el nivel de dolor mediante una escala de intensidad de 0 a 10, su localización, inicio, duración, frecuencia, calidad (somático, visceral, neuropático), anamnesis, etiología, síntomas asociados, qué modifica el dolor, efectos secundarios asociados al tratamiento del dolor y respuesta a otros analgésicos
      Ausencia de dolor (0) Dolor leve (1-3) Dolor moderado (4-6) Dolor intenso (7-10)
   2. Evaluación de los antecedentes personales (oncológicos u otras enfermedades importantes), incluida la anamnesis de los medicamentos
   3. Exploración física
   4. Evaluación de pruebas analíticas y pruebas de diagnóstico por la imagen importantes
   5. Evaluación de los factores de riesgo de tratar el dolor de forma insuficiente, como la escasa comunicación del mismo, los extremos de edad, el sexo, los obstáculos culturales, los obstáculos de comunicación y los antecedentes de consumo de drogas o alcohol
   6. Evaluación de aspectos psicosociales (estrés del paciente, apoyo familiar, antecedentes psiquiátricos, problemas especiales relacionados con el dolor [significado del dolor para el paciente/familia, conocimiento del color y creencias que lo rodean, tanto por parte del paciente como de la familia])

B. Planes terapéuticos generales
   1. Si el dolor = 0, se evaluará en cada visita siguiente
   2. Se tratará el dolor relacionado con urgencias oncológicas si
      a. El dolor necesita evaluación y tratamiento (p. ej., cirugía, esteroides, radioterapia, antibióticos) junto con una consulta urgente
      b. Las urgencias oncológicas son:
         - Obstrucción/perforación intestinal
         - Metástasis cerebrales
         - Metástasis leptomeníngeas
         - Fractura o fractura inminente de un hueso que soporta carga
         - Metástasis epidural/compresión medular
         - Dolor asociado con infección
   3. Tratar el dolor que no está relacionado con urgencia alguna

C. Tratamiento del dolor no relacionado con urgencia alguna
   1. Si el dolor = 1-3
      - AINE (incluidos inhibidores de la COX-2) y paracetamol. Si no resulta eficaz: opioides (hidrocodona pautada o a demanda)
      - Nueva valoración general en cada visita posterior.
   2. Si el dolor = 4-6
      - Opioides por vía oral
      - Morfina, 15 mg v.o. cada 4 h a demanda o pautada
      - Oxicodona, 5 mg v.o. cada 4 h a demanda o pautada
      - Hidromorfona, 2 mg v.o. cada 4 h a demanda o pautada
      - Fármacos coanalgesicos: AINE, antidepresivos, antiepilépticos, etc.
      - Nueva evaluación general en 24 h a 48 h
   3. Si el dolor = 7-10 (posible crisis dolorosa)
      - Opioides por vía oral: morfina, 20 mg v.o. cada 4 h a demanda (paciente no tratado antes con opioides)

- Aumento del 30 % de la pauta actual de opioides (opioides de liberación sostenida o inmediata [rescate])
- Morfina, hidromorfona u oxicodona para dosis de rescate o dosis extras
- Considerar el ajuste de opioides intravenosos (puede usarse una bomba de PCA)
- Volver a evaluar con frecuencia, según la situación clínica

D. Pasos adicionales en el dolor puntuado de 4-10
1. Evaluar de nuevo el ajuste de opiodes
2. Evaluar de nuevo el diagnóstico del dolor
3. Considerar las consultas con servicios de otras especialidades*
4. Todos los pacientes tratados con opioides deben iniciar:
   - Pauta intestinal (como sena oral, 1 comprimido dos veces al día)
   - Antieméticos a demanda (como metoclopramida, 10 mg 30 min antes de las comidas y al acostarse)
   - Actividades didácticas sobre el tratamiento del dolor
   - Apoyo psicosocial a demanda.

E. Al evaluar de nuevo a los pacientes con un dolor puntuado de 4-10
1. Si el dolor es ahora = 1-3
   - Considerar la conversión a un fármaco de liberación sostenida con fármacos de rescate
   - Continuar con los fármacos coanalgésicos o añadirlos a demanda
   - Evaluar de nuevo y modificar los efectos secundarios del tratamiento del dolor
   - Proporcionar apoyo psicosocial
   - Proporcionar actividades didácticas
   - Valorar de nuevo el dolor cada semana hasta que el paciente esté controlado; a continuación, se hará en cada visita
2. Si el dolor es ahora = 4-6
   - Continuar el ajuste de opioides
   - Considerar problemas específicos del dolor
   - Considerar consultas con servicios de otras especialidades*
   - Continuar el apoyo psicosocial
   - Continuar las actividades didácticas.
3. Si el dolor es ahora = 7-10† (posible crisis dolorosa)
   - Continuar el ajuste de opioides
   - Evaluar de nuevo el diagnóstico
   - Considerar problemas específicos del dolor
   - Solicitar consultas de servicios de otras especialidades*
   - Continuar con el apoyo psicosocial

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; COX, ciclooxigenasa; PCA, analgesia controlada por el paciente.
* Servicio de dolor postoperatorio, sección de dolor oncológico, departamento de control de síntomas y cuidados paliativos, u otras especialidades cuando sea necesario (radioterapia).
† Algunos pacientes con síndromes de dolor crónico proporcionarán puntuaciones elevadas del dolor de una forma progresiva. En general, esta situación no es una crisis. Guías elaboradas por el National Comprehensive Cancer Network y modificadas por la University of Texas M.D. Anderson Cancer Center bajo la supervisión de Allen Burton, M.D., y Charles Cleeland, Ph.D.

B. Antiinflamatorios no esteroideos

1. Mecanismo de acción y selección de los fármacos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen la mayoría de los analgésicos no opioides. Su efecto sobre el proceso inflamatorio es un elemento esencial de sus propiedades analgésicas. El crecimiento tumoral produce efectos inflamatorios y mecánicos en los tejidos adyacentes que pueden desencadenar la liberación de prostaglandinas, bradicinina y serotonina, que a su vez pueden precipitar o empeorar el dolor en los tejidos circundantes. Las prostaglandinas suelen asociarse a metástasis óseas dolorosas debido a su participación en la resorción ósea. Parece que los AINE ejercen sus acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias bloqueando la síntesis de prostaglandinas. En la tabla 31-2 se muestran las dosis iniciales habituales y los intervalos de las dosis de varios AINE de uso habitual. Se ha comunicado cardiotoxicidad asociada al celecoxib y a la mayoría de los fármacos de esta clase. La cardiotoxicidad de estos fármacos se valora según la relación entre los riesgos y los beneficios en las afecciones para las que han sido descritos.

Debido a sus diferentes mecanismos de acción y perfiles de toxicidad, los AINE y los opioides suelen administrarse juntos. En el dolor neoplásico leve o moderado, uno de los fármacos de primera elección es el ácido acetilsalicílico en comprimidos gastrorresistentes. Otros AINE, como el ibuprofeno, el diflunisal, el naproxeno y el trisalicilato de magnesio y colina tienen un valor probado en el tratamiento del dolor clínico. Estos fármacos se toleran mejor que el ácido acetilsalicílico, pero suelen ser bastante más costosos. Existen claras diferencias individuales en la respuesta analgésica a los diversos AINE, pero los motivos no se han determinado por completo.

TABLA 31-2 Dosis iniciales e intervalos de dosis de algunos analgésicos no esteroideos

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Frecuencia	Intervalo de dosis
Ácido acetilsalicílico	650	Cada 4-6 h	Hasta 1 300 mg cada 6 h
Trisalicilato de magnesio y colina	500	Cada 6 h	Hasta 1 000 mg cada 6 h
Ibuprofeno	400	Cada 4-6 h	Hasta 2 400 mg/día
Naproxeno	250	Cada 8-12 h	Hasta 1 250 mg/día
Diclofenaco	25	Cada 6 h	Hasta 150 mg/día
Piroxicam	10	Cada 12-24 h	Hasta 20 mg/día
Celecoxib	100	Cada 24 h	Hasta 400 mg/día

Algunos AINE son inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), la enzima que se expresa en los tejidos inflamados, y producen escasos o ningún efecto sobre COX-1, la enzima que se expresa normalmente en el estómago o los riñones. Estos AINE se usan de forma generalizada debido a su pauta de dosificación (una o dos veces al día) y a la reducción relativa

de alrededor del 50 % de los efectos secundarios digestivos importantes, en comparación con los producidos por otros AINE.

2. **Efectos secundarios.** Los AINE pueden tener algunos efectos secundarios graves, entre ellos la gastritis y la hemorragia digestiva, la hemorragia debida a inhibición de los trombocitos, la insuficiencia renal y la cardiotoxicidad. La mayoría de estos efectos secundarios están relacionados con el efecto inhibidor de las prostaglandinas de los AINE y, por tanto, son comunes a todos estos fármacos. La insuficiencia renal causada por la inhibición de prostaglandinas de la médula renal puede ser un problema concreto en los pacientes tratados también con opioides. La disminución de la eliminación renal de metabolitos activos de los opioides puede causar somnolencia, confusión, alucinaciones o mioclonía generalizada, por lo que hay que controlar la función renal en los pacientes tratados con una combinación de AINE y opioides.

   Entre las complicaciones digestivas se encuentran el dolor gástri co, las náuseas, los vómitos, la hemorragia y, en casos extremos, la perforación. La lesión digestiva está mediada por la inhibición de las prostaglandinas. La forma más frecuente de nefrotoxicidad asociada a los AINE es la insuficiencia renal relacionada con la inhibición de las prostaglandinas y la consiguiente vasodilatación. Se ha documentado la aparición de lesión hepática con el uso de ácido acetilsalicílico, benoxaprofeno y fenilbutazona y, con menos frecuencia, con diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, pirprofeno y sulindaco. Este último, sin embargo, parece asociarse a una mayor incidencia de colestasis.

   El uso de AINE también se asocia a diversas reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel (exantema, erupción, prurito), los vasos sanguíneos (edema angioneurótico, trastornos vasomotores) y el aparato respiratorio (rinitis, asma). En particular, el ácido acetilsalicílico puede causar crisis anafilácticas, un síndrome caracterizado por disnea, debilidad repentina, sudoración y colapso. Entre los efectos hematológicos no deseables de los AINE se encuentran la disfunción de los trombocitos, la anemia aplásica y la agranulocitosis. Los factores que suelen tenerse en cuenta en la selección empírica de un AINE para un determinado paciente son la toxicidad relativa, el coste y la pauta de dosificación, así como la experiencia anterior del paciente. El uso de determinados análogos del ácido acetilsalicílico (trisalicilato de magnesio y colina) se ha asociado a una baja incidencia de gastropatía y de disfunción trombocitaria. Los efectos de los AINE usados como monoterapia en el tratamiento del dolor neoplásico se caracterizan por un efecto máximo o techo, por encima del cual los aumentos adicionales de dosis no aumentan la analgesia.

C. Analgésicos opioides

1. **Cuándo iniciar el tratamiento.** La elección de un analgésico opioide en lugar de uno no opioide se realiza después de valorar la intensidad del dolor. La decisión es relativamente fácil cuando el dolor es leve (se escoge un fármaco no opioide) o intenso (se elige un fármaco opioide, por lo general

combinado con uno no opioide), pero resulta más difícil cuando el paciente refiere un dolor moderado, especial-mente cuando existen motivos para pensar que el paciente no está comunicando toda la intensidad del dolor. En diversos estudios se ha documentado que el dolor de muchos pacientes con cáncer se trata de forma inadecuada debido a la resistencia del médico a utilizar opioides en dosis y con pautas que se sabe son suficientes para aliviar el dolor moderado.

Los analgésicos opioides se recetarán en cuanto aparezcan signos de que el dolor no está bien controlado con los analgésicos no opioides. Cuando el dolor es moderado o intenso, también puede utilizarse un opioide potente como tratamiento de elección en el dolor neoplásico.

2. **Pauta terapéutica y selección de la dosis.** Salvo en un pequeño grupo de pacientes en quienes el dolor es claramente episódico (a menudo denominado *dolor incidental o irruptivo*), los analgésicos deben administrarse durante las 24 h del día, con el intervalo de tiempo basado en la duración de la eficacia del fármaco y la duración de la eficacia comunicada por el paciente. Algunos datos indican que la necesidad total de opioides es menor cuando se administran de forma pautada, evitando así los picos máximos de dolor. Colocar a los pacientes en la situación de tener que solicitar medicación o valorar de forma continua si el dolor es lo suficientemente intenso como para tomar analgésicos centra su atención en el dolor, les recuerda la necesidad de tomar fármacos y permite que el dolor alcance una intensidad que no se controla fácilmente con las mismas dosis que serían eficaces en caso de realizarse una administración pautada. Al escribir una dosis pautada de opioides, puede añadirse una nota indicando que los pacientes pueden rechazar dosis, lo que permitirá que puedan seguir controlando la dosis de la medicación analgésica y, con frecuencia, evitará la ansiedad innecesaria y el conflicto entre el personal de enfermería y los pacientes. Sin embargo, pueden existir grandes diferencias personales en la dosis necesaria de un opioide, a partir de factores como los antecedentes de uso de opioides del paciente, el nivel de actividad y el metabolismo. La mejor norma para ajustar los opioideses escuchar las variaciones de la intensidad y del alivio del dolor que comunique el paciente.
3. Los **denominados opioides débiles,** entre ellos la codeína y la hidrocodona, generalmente formulados en combinación con paracetamol o ácido acetilsalicílico, pueden proporcionar a los pacientes un buen alivio del dolor durante períodos prolongados. A medida que la enfermedad avanza, la administración oral de los opioides más potentes alivia el dolor en la mayoría de pacientes. Existe un acuerdo considerable en que el propoxifeno no es ideal para un uso crónico debido a la escasa eficacia de las dosis comercialmente disponibles, a la presencia de un metabolito tóxico que es un estimulante del SNC en dosis superiores, a que tiene una semivida sérica prolongada y a que carece de propiedades analgésicas. Se prefiere la administración oral, pero el médico debe permanecer flexible a los cambios que dependen de la capacidad del paciente para tomar fármacos por vía oral.

Esto puede incluir el uso de supositorios de opioides y no opioides, y otras vías de administración (transdérmica, sublingual, rectal y subcutánea).

4. La **morfina oral,** ya sea como preparación de liberación inmediata o de liberación mantenida, es el analgésico de elección para el dolor neoplásico moderado a intenso. Las formulaciones de acción prolongada de morfina y otros opioides potentes pueden ser adecuadas tanto para el paciente como para el personal sanitario, peso suelen ser más caras. Sin embargo, la morfina de liberación inmediata es más barata y es igual de eficaz en el alivio del dolor crónico cuando se administra con una pauta regular. La dosis inicial habitual de morfina oral de liberación inmediata es de 15 mg a 30 mg cada 4 h en los pacientes que no reciben tratamiento actual con opioides. Cuando en un paciente se pasa de un tratamiento con otro opioide (por lo general, codeína u oxicodona) al tratamiento con morfina, es importante calcular la dosis equianalgésica de morfina como base para determinar qué dosis equivalentes de morfina constituyen el umbral para controlar el dolor (tabla 31-3). La dosis inicial puede ser insuficiente y puede requerirse un aumento relativamente rápido, sobre todo si el dolor es intenso.

TABLA 31-3 Equivalencia de dosis de determinados opioides

	Dosis equianalgésica aproximada	
Fármaco	**Oral**	**Parenteral**
Morfina	30 mg cada 3-4 h*	10 mg cada 3-4 h
Hidromorfona	4-8 mg cada 3-4 h	1,5 mg cada 3-4 h
Codeína†	130 mg cada 3-4 h	
Hidrocodona†	30 mg cada 3-4 h	
Oxicodona†	20 mg cada 3-4 h	
Fentanilo transdérmico	Parche de 25 µg/h = 8-22 mg/24 h i.v. o i.m.	
	Sulfato de morfina = aproximadamente 50 mg/día de sulfato de morfina oral; parche de 50 µg/h = aproximadamente 60 mg de sulfato de morfina cada 12 h	

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
*La duración analgésica de las formulaciones de liberación lenta de morfina oral disponibles es de 8-12 h.
†La codeína, la hidrocodona y la oxicodona suelen administrarse como productos combinados con ácido acetilsalicílico, paracetamol o ambos.
Adaptado de Weissman DE, Dahl JL, Dinndorf PA. *Handbook of cancer pain management* (4.ª ed.). Madison: Wisconsin Cancer Pain Initiative, 1993.

Puede realizarse el ajuste ascendente de la morfina y de otros analgésicos opioides orales administrando un «refuerzo» complementario o dosis extra, usando el 25 % al 50 % de la dosis pautada 2 h después de administrarla, si sigue existiendo dolor leve o moderado y el paciente no está manifiestamente sedado o letárgico. Sin embargo, si persiste un dolor

intenso, está indicada la administración de una dosis complementaria del 50 % al 100 %. A continuación, la dosis pautada se establece en un 125 % al 200 % de la dosis pautada inicial. Debido al tiempo que se tarda en alcanzar una situación estable, puede necesitarse algún reajuste decreciente si el paciente aparece excesivamente somnoliento o letárgico en el momento de administrar la dosis pautada. La dosis complementaria puede administrarse después de cualquiera de las dosis pautadas (incluso si se produjo un aumento de la dosis pautada) mientras haya pasado el tiempo suficiente para que el fármaco se haya absorbido en el estómago. Otro método para ajustar las dosis consiste simplemente en añadir el 50 % de la siguiente dosis pautada, pero permaneciendo con la pauta previamente determinada (por lo general, cada 4 h). Cuando las dosis del opioide son mayores (p. ej., 100 mg de morfina cada 4 h), algunos médicos usan menos, por ejemplo, el 20 % al 30 % (20-30 mg) como refuerzo, pero van añadiendo de forma incremental a la dosis con cada tratamiento pautado, hasta lograr el alivio adecuado del dolor. Es mejor tener controlado al paciente con un médico o un profesional de enfermería de 1 a 3 días después de un ajuste importante de la dosis o de la medicación, para asegurarse de que se ha entendido el plan terapéutico, y de que este es seguro y eficaz.

5. **Preparaciones de acción prolongada.** Cuando se ha establecido una dosis eficaz de morfina de acción breve, puede calcularse la dosis necesaria de 24 h para una preparación de acción prolongada. Un aporte adicional de morfina de acción breve, administrada cuando sea necesaria, ayudará al paciente a controlar el dolor «irruptivo». La necesidad constante de esta morfina adicional de corta duración (p. ej., tres o cuatro dosis al día) indicará si hay que aumentar la dosis del fármaco de liberación prolongada. En las órdenes para la morfina de liberación inmediata se debe permitir que el paciente o el personal de enfermería realicen un cierto aumenten de la dosis. Cada dosis de morfina de corta acción para el dolor simultáneo suele ser de un 5 % a un 15 % de la dosis de 24 h de la morfina de acción prolongada. Si se necesita más cantidad, suele ser una indicación para aumentar la dosis de la preparación de acción prolongada o para tener en cuenta otros métodos complementarios o intervencionistas.
6. **Aunque se ha establecido la eficacia de los analgésicos opioides agonistasantagonistas** en el control del dolor agudo (especialmente relacionado con procedimientos), su uso en el dolor neoplásico crónico está limitado por la posibilidad de una abstinencia precipitada en el paciente que ha estado tomando drogas del tipo de la morfina, por el efecto analgésico máximo (cuando el fármaco no proporciona más alivio del dolor) y por la falta de una forma oral de administración.
7. La **metadona** es un analgésico opioide agonista cuyas ventajas son su coste extremadamente bajo (con frecuencia, 10 a 30 veces más barato que otros opioides potentes), la eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, la lenta aparición de tolerancia y la ausencia de metabolitos activos conocidos. Debido a su prolongada e imprevisible semivida y a la dosis equianalgésica

relativamente desconocida en comparación con otros opioides, la metadona ha sido empleada en general por especialistas del dolor con experiencia en su utilización. La preparación de metadona que se utiliza de forma generalizada en Estados Unidos es una mezcla racémica del D-isómero y el L-isómero de la metadona. El D-isómero tiene actividad antagonista en el receptor NMDA, lo que produce beneficios clínicamente importantes en el control del dolor neuropático.

La potencia relativa de la metadona aumenta con dosis equivalentes de morfina superiores. Por tanto, cuando se cambia de otro opioide a metadona, la dosis equianalgésica calculada de la metadona debe reducirse de un 75 % a un 90 %. En la tabla 31-4 se muestra una norma para elegir una dosis inicial adecuada de metadona basada en la dosis diaria oral de equivalente de morfina del opioide anterior. Por ejemplo, un paciente que ha estado usando morfina de liberación prolongada en dosis de 80 mg cada 8 h (240 mg/día) podría cambiarse adecuadamente a metadona en una dosis de 10 mg cada 8 h (30 mg/día, un cociente de conversión de 8:1). Por el contrario, un paciente que está tomando morfina de liberación prolongada en una dosis diaria total de 60 mg/ día podría cambiarse a una dosis de metadona oral de 5 mg cada 8 h (15 mg/día, un cociente de conversión de 4:1).

Se puede disponer de metadona en forma de píldora, elixir (disolución alcohólica) y para uso por vía parenteral. La biodisponibilidad oral del fármaco es excelente (50-80 %). La metadona tiene aproximadamente el doble de potencia por vía intravenosa o intramuscular en comparación con la administración oral. Por tanto, un paciente con dolor bien controlado con una dosis oral estable de metadona de 10 mg cada 8 h se cambiaría, si fuera necesario, a metadona por vía intravenosa en dosis de 5 mg cada 8 h. El uso subcutáneo de la metadona puede causar irritación cutánea en algunos pacientes.

TABLA 31-4 Dosis sugeridas de metadona oral basadas en la dosis diaria equivalente de morfina *

DDEM oral (mg/día)	Proporción de la dosis inicial (morfina oral/metadona oral)
< 30	2:1
30-99	4:1
100-299	8:1
300-499	12:1

DDEM, dosis diaria equivalente de morfina.
* Hay que tener una gran precaución al cambiar a metadona cuando se han estado administrando dosis muy elevadas de opioides. Con frecuencia, tan sólo una parte de la dosis total del opioide se convierte inicialmente, y las conversiones posteriores se producen durante varios días o semanas.

TABLA 31-5 Fármacos que afectan a las concentraciones séricas de metadona

Fármacos que aumentan los valores de metadona (efectos mayores)	Fármacos que disminuyen los valores de metadona (efectos menores)
Ciprofloxacino	Rifampicina
Ketoconazol, itraconazol, fluconazol	Fenitoína
Eritromicina, claritromicina	Corticoesteroides
Zumo de uva	Carbamazepina
Inhibidores de la proteasa del VIH (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Hipérico
Verapamilo, diltiazem	Modafinilo
Aprepitant	Efavirenz
Nefazodona	Nevirapina

Puede encontrarse una lista más completa de interacciones con CYP3A4 en http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/TABLA.aspx

La metadona es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450 hepático, y en menor proporción, por la isoenzima CYP2D6. Los fármacos que inhiben la CYP3A4 hacen que los valores de metadona se eleven, y los fármacos que inducen el metabolismo de CYP3A4 harán que los valores de metadona desciendan. En la tabla 31-5 se resumen los fármacos importantes que hay que tener en cuenta al recetar metadona.

La metadona es uno de los fármacos de una larga lista que pueden causar prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular en entorchado *(torsades de pointes)*. Esto se debe a la inhibición del componente rápido de la corriente de potasio del tipo rectificador tardío. Otros fármacos habituales que comparten esta propiedad son el haloperidol, la clorpromazina, la claritromicina, la pentamidina y otros. El riesgo asociado a estos fármacos es bajo, y depende de la dosis y de la población que se esté tratando. La metadona oral puede administrarse con tranquilidad en las dosis bajas (< 100 mg/día), que suelen prescribirse para el tratamiento del dolor neoplásico, y no se realizan electrocardiogramas por sistema cuando se receta metadona por vía oral. Hay que tener precaución al recetar el fármaco a determinados pacientes que pueden tener un mayor riesgo de sufrir prolongación del intervalo QT.

8. Como **alternativa a los opioides potentes** se encuentra el levorfanol, que tiene una semivida más prolongada que la morfina, y la oxicodona e hidromorfona como entidad única, que tienen semividas similares a la morfina. Pueden seleccionarse dosis iniciales equivalentes de la tabla 31-3, pero si el paciente ha estado recibiendo dosis elevadas de morfina, hay que tener precaución para reducir la dosis un 25 % a un 50 % de la dosis equianalgésica calculada para responder a la tolerancia cruzada incompleta que puede aumentar la potencia relativa del fármaco recién prescrito.

9. Vías alternativas. Alrededor del 70 % de los pacientes se benefician del uso de una vía alternativa para la administración de los opioides en algún momento antes de la muerte. La duración con la que los pacientes necesitan estas vías oscila entre horas y meses. Aunque las inyecciones intermitentes pueden ser eficaces durante un breve período, este método es doloroso para el paciente, exige tiempo del personal de enfermería y es difícil de emplear en el domicilio.

a. Las **infusiones intravenosas** de opioides producen concentraciones sanguíneas estables del fármaco, que son seguras y eficaces para tratar tanto el dolor postoperatorio como el neoplásico. La infusión intravenosa con una bomba de analgesia controlada por el paciente puede ser muy eficaz para lograr un control rápido del dolor mal controladoTambién puede ser útil cuando el paciente no puede tomar medicación por vía oral y no desea usar supositorios. El principal problema asociado a las infusiones intravenosas continuas es mantener una vía intravenosa por un período prolongado. Los pacientes pueden necesitar someterse a numerosas punciones venosas cuando se utilizan vías periféricas. Los catéteres intravenosos totalmente implantables representan un importante avance, al permitir el acceso intravenoso prolongado. Sin embargo, los catéteres son caros, necesitan implantación quirúrgica y su mantenimiento exige una considerable experiencia del personal de enfermería y la educación sanitaria del paciente. Si un paciente con neoplasia avanzada y dolor ya lleva un catéter de este tipo, también puede utilizarse para la administración de opioides. Las dosis iniciales de morfina para el dolor intenso son de 2 mg a 3 mg cada hora en infusión continua, con refuerzos o dosis extras controlados por el paciente de 1 mg cada 6 min a 15 min. Al final de las 24 h, puede añadirse el 50 % de las dosis extras del paciente a la dosis total de 24 h de la infusión continua hasta que el paciente esté necesitando menos de un refuerzo a la hora. En ese momento, puede iniciarse un cambio a los analgésicos orales, si el paciente es capaz de tomar medicación por esta vía. Si las dosis de morfina intravenosa son elevadas, el cambio a las dosis orales adecuadas puede tardar varios días. Suele ser seguro y eficaz administrar una dosis de 24 h de morfina de acción prolongada por vía oral que sea igual en miligramos (no equianalgésica) a la necesidad intravenosa de 24 h, y reducir simultáneamente la dosis intravenosa (ritmo de infusión continua) a la mitad. Las dosis extras pueden administrarse por vía oral, pero el paciente debe tener la opción de la dosis intravenosa para su tranquilidad. Al siguiente día, la dosis intravenosa de 24 h necesaria (continua más refuerzos) puede añadirse por vía oral a la dosis oral del día anterior (acción prolongada más acción breve) y reducirse más la infusión. Se repite el mismo proceso hasta que el paciente obtiene un alivio adecuado del dolor con la morfina por vía oral. Normal-mente, al tercer o cuarto día suele poder interrumpirse la infusión y administrarse por vía oral las dosis extras.

b. Vía subcutánea. Se ha observado que esta vía es segura y eficaz para la administración de morfina e hidromorfona. Los opioides pueden administrarse por vía subcutánea como infusión continua utilizando una bomba (se usará el menor volumen posible, p. ej., menos de 5 ml/h) o como una inyección intermitente. Puede dejarse una aguja de palomilla bajo la piel durante unos 7 días, lo que hace que tanto las inyecciones intermitentes como la infusión continua sean indoloras. Las agujas suelen insertarse en la región infraclavicular, la cara anterior del tórax o la pared abdominal, lo que permite que el paciente tenga las extremidades libres.

c. Vía rectal. La mayoría de la experiencia documentada en la bibliografía se refiere al uso a corto plazo de opioides rectales para el tratamiento del dolor agudo. Se han utilizado soluciones tanto sólidas como líquidas. Aunque existe una variación personal considerable en cuanto a la biodisponibilidad de la morfina administrada por vía rectal, existe un acuerdo general en cuanto a que este fármaco se absorbe bien tras la administración por esta vía. Algunos especialistas han tratado con morfina rectal a pacientes con cáncer terminal, y han logrado un buen control del dolor hasta la muerte. Las ventajas de la vía rectal son que no se requiere la inserción de agujas y el uso de bombas portátiles. Sin embargo, la administración rectal puede ser molesta o causar malestar psicológico a algunos pacientes, la absorción puede disminuir por la presencia de heces en el recto, diarrea o sencillamente por los movimientos intestinales normales, y el ajuste progresivo puede resultar difícil debido a la disponibilidad limitada de diferentes preparaciones comerciales.

d. Vía transdérmica. Los datos farmacocinéticos sugieren que el fentanilo por vía transdérmica se absorbe bien, aunque existe un retraso considerable a la hora de alcanzar una concentración sanguínea estable y un descenso lento de la concentración plasmática después de retirar el parche cutáneo. La dosis del parche para 72 h resulta práctica y el tratamiento parece tolerarse bien. Suele ser mejor evitar la vía transdérmica si puede disponerse fácilmente de la vía entérica. Las preparaciones transdérmicas suelen ser más caras y más difíciles de ajustar en comparación con los opioides orales. Sin embargo, esta vía es bastante útil en los pacientes con obstrucción intestinal neoplásica crónica o problemas crónicos similares con la vía oral. Las dosis de los parches cutáneos oscilan entre 12 μg/h y 100 μg/h.

e. Vía transmucosa. El citrato de fentanilo también puede formularse en un molde caramelizado para administrarlo por vía oral como una piruleta. La administración de citrato de fentanilo por vía transmucosa oral parece ser rápidamente eficaz en el alivio del dolor o para realizar procedimientos. En estudios de equivalencias de dosis, se ha sugerido que esta administración del citrato de fentanilo es unas diez veces más potente que la administración de morfina por vía parenteral. Las dosis iniciales para las piruletas suelen ser de 200 μg, con intervalos de 4 h a 6 h entre las

dosis. La dosis tiene que incrementarse como con otros fármacos, con dosis únicas de hasta 600 μg. Esta vía transmucosa no se ha utilizado mucho, porque las piruletas son caras y es necesario que el paciente las frote contra la mucosa bucal para estimular la absorción. También se dispone de otra formulación en forma de comprimido bucal transmucoso que se ha elaborado y autorizado para eliminar el dolor neoplásico con dosis que oscilan entre 100 μg y 800 μg. El comprimido se coloca por detrás de un molar entre la mejilla y las encías, y se adhiere a la mucosa bucal, disolviéndose lentamente.

f. Vía central. Algunos pacientes que sufren síndromes de dolor localizado pueden obtener alivio con la administración epidural o intratecal de opioides. La ventaja de esta vía es la posibilidad de ahorrar efectos secundarios de los opioides, ya que una dosis relativamente pequeña puede ser eficaz para el problema doloroso. El inconveniente es la necesidad de insertar catéteres en el espacio epidural o intratecal, la necesidad de bombas de infusión caras y, en algunos pacientes, la rápida aparición de tolerancia al efecto analgésico de diferentes opioides. Para solventar esta aparición rápida de tolerancia, algunos médicos han utilizado una infusión combinada de opioides y un anestésico local. Otro problema que se ha detectado es la formación de granulomas en la punta del catéter, lo que puede manifestarse como una pérdida gradual del control del dolor o un nuevo dolor asociado a veces a déficits neurológicos. Esta complicación puede diagnosticarse mediante RM, y es más frecuente con concentraciones elevadas de opioides intratecales (como la morfina, > 25 mg/ml). Debido a la complejidad de esta vía, sólo debe tenerse en cuenta para determinados pacientes, y tras realizarse un intento adecuado con opioides sistémicos y fármacos coanalgésicos. La inserción del catéter y el mantenimiento de la pauta analgésica raquídea deben permanecer bajo el control de un especialista en el tratamiento intervencionista del dolor.

10. Efectos adversos de los opioides. Las preocupaciones sobre los efectos secundarios de los opioides son una de las principales razones que alegan pacientes y oncólogos para limitar el uso de estos fármacos o para aumentar las dosis con el fin de lograr un control óptimo del dolor. Es importante entender el abanico de efectos secundarios de estos analgésicos y estar preparados para abordarlos de forma profiláctica o rápidamente tras su aparición, así como instruir a los pacientes y a las familias respecto a estos efectos. En la mayoría de los pacientes aparece tolerancia a los efectos secundarios con mucha mayor rapidez que la tolerancia a los efectos analgésicos de los opioides.

Los efectos analgésicos y secundarios de los agonistas opioides no son idénticos en todos los pacientes. Algunos pueden necesitar una dosis equivalente superior de un determinado agonista opioide para lograr la analgesia adecuada. Esta dosis equivalente superior puede causar una mayor incidencia de efectos secundarios como náuseas o sedación. Por

tanto, cuando aparecen efectos tóxicos importantes en un paciente tratado con un determinado agonista opioide como la morfina, puede ser adecuado cambiar a otro opioide. Además, tras el tratamiento prolongado, dosis elevadas o insuficiencia renal, los pacientes pueden presentar una acumulación de metabolitos activos de agonistas opioides. Se han identificado metabolitos activos de la morfina, la hidromorfona, la oxicodona y el fentanilo. Esta acumulación causa efectos secundarios en el SNC, como sedación, mioclonía generalizada, confusión y, en algunos pacientes, delirio con agitación o crisis tonicoclónicas generalizadas. En estos pacientes, también es útil cambiar de un opioide a otro.

Esta rotación de opioides puede mejorar la analgesia y producir menos efectos adversos. Con mayor frecuencia, el cambio se produce desde la morfina a un opioide más potente como la metadona, la hidromorfona, el fentanilo o la oxicodona. En la tabla 31-4 se muestran las pautas de dosificación para el cambio a la metadona. Cuando se cambia de morfina a hidromorfona u oxicodona, la dosis equianalgésica inicial calculada debe reducirse un 25 % a un 50 % para responder a la tolerancia cruzada incompleta. Al cambiar de morfina a fentanilo transdérmico, no es necesario reducir la dosis porque las pautas de dosificación ya incorporan el factor de seguridad necesario para la rotación de opioides.

a. Sedación. Se produce en la mayoría de los pacientes durante el inicio del tratamiento con opioides o tras un importante aumento de la dosis. En la mayoría de los pacientes aparece tolerancia rápida a este efecto secundario, y aunque la sedación desaparece en 3 a 5 días, el efecto analgésico persiste. Cuando aparece sedación en pacientes con cáncer tratados con una dosis estable de opioides, debe sospecharse una posible acumulación de metabolitos activos del opioide como el glucurónido de morfina 6. Esto sucede con mayor frecuencia en los pacientes tratados con dosis elevadas de opioides o que presentan insuficiencia renal. También es importante considerar causas no relacionadas con los opioides, como la hipercalcemia, porque estos pacientes suelen estar graves, y los problemas metabólicos u otras afecciones coincidentes pueden contribuir a la sedación. La sedación causada por los opioides puede tratarse mediante la rotación de estos fármacos (algunos opioides tienen una proporción mayor entre los efectos analgésicos y la sedación que otros) o por la adición de psicoestimulantes como el metilfenidato o el modafinilo.

b. Náuseas y vómitos. La mayoría de los pacientes presentan estos síntomas tras la administración inicial o un aumento importante de la dosis. Algunos especialistas proponen el uso de antieméticos profilácticos de forma pautada durante los primeros días de tratamiento porque, en la mayoría de los pacientes, las náuseas desaparecen tras ese período. Estos efectos secundarios pueden tratarse bien con un procinético como la metoclopramida (10 mg v.o. una vez al día). La dexametasona por vía oral (2-4 mg una vez al día) también es un antiemético útil que potencia

la metoclopramida en estos pacientes, pero es prudente disminuir progresivamente este corticoesteroide en 1 a 2 semanas. Otra opción razonable es considerar el haloperidol en dosis bajas, ya que las propiedades antidopaminérgicas suelen desempeñar un papel esencial en las náuseas producidas por los opioides. Al igual que sucede con la sedación, las náuseas pueden tener múltiples etiologías en los pacientes oncológicos tratados con opioides: estreñimiento intenso, disfunción autónoma inducida por el cáncer, gastritis, aumento de la presión intracraneal y acumulación de los metabolitos de los opioides.

c. Estreñimiento. Probablemente es el efecto adverso más frecuente de los opioides. Al iniciar el tratamiento con estos fármacos, es necesario anticiparse a su aparición. Los opioides actúan en múltiples localizaciones del tubo digestivo y de la médula espinal. El resultado es una disminución de las secreciones intestinales y del peristaltismo. Aunque aparece en seguida tolerancia a la sedación y las náuseas, lo hace más lentamente para los efectos de los opioides sobre la musculatura lisa, de forma que el estreñimiento persiste cuando estos fármacos se utilizan para el dolor crónico. Al mismo tiempo que se inicia el uso de analgésicos opioides, debe empezarse con un patrón intestinal regular, incluidos estimulantes y ablandadores de heces, para disminuir este efecto adverso (v. cap. 26). Recientemente, se ha autorizado el uso de la metilnaltrexona para el estreñimiento causado por los opioides. Se trata de un antagonista de los receptores periféricos de opioides, un derivado cuaternario de la naltrexona que no atraviesa la barrera hematoencefálica. En los estudios se ha observado que la metilnaltrexona puede invertir el estreñimiento sin afectar a la anal-gesia ni precipitar la aparición de síntomas de abstinencia a los opioides.

d. Depresión respiratoria. Es el efecto adverso más grave de los analgésicos opioides. Estos fármacos pueden causar depresión respiratoria progresiva que puede llegar a la apnea. En los humanos, la muerte debida a una sobredosis de opioides se debe casi siempre a una parada respiratoria. En dosis equianalgésicas, los agonistas del tipo de la morfina producen un grado equivalente de depresión respiratoria. Cuando esta se produce, suele ser en pacientes que no han recibido antes opioides y tras la administración aguda de uno, y se asocia a otros signos de depresión del SNC como sedación y obnubilación. La tolerancia a este efecto aparece rápidamente con la administración repetida del fármaco, lo que permite usar los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor neoplásico crónico sin que exista un riesgo importante de depresión respiratoria.

Si aparece depresión respiratoria, puede resolverse mediante la administración de naloxona, un antagonista específico de los opioides. En los pacientes que reciben opioides de forma crónica y que presentan depresión respiratoria, hay que ajustar cuidadosamente la naloxona en una dilución 1:10 para evitar la precipitación de graves síndromes de

abstinencia mientras se invierte el proceso de depresión respiratoria. Los fármacos de acción prolongada como la metadona, los parches de fentanilo, o la morfina o la hidromorfona de liberación lenta tienen mayor riesgo de causar depresión respiratoria en comparación con los opioides de acción breve.

El uso simultáneo de otros depresores, como las benzodiazepinas o el alcohol, también constituye un factor de riesgo de sufrir depresión respiratoria. Los datos preliminares indican que los antecedentes de apnea obstructiva del sueño también pueden aumentar el riesgo de complicaciones respiratorias. Aunque este es el efecto secundario más temido de los analgésicos opioides, casi nunca se observa en pacientes en tratamiento crónico con estos fármacos a causa de dolor neoplásico.

e. Reacciones alérgicas. No es frecuente la aparición de estas reacciones con el uso de opioides. Sin embargo, habitualmente se describe a los pacientes como «alérgicos» a una serie de analgésicos opioides. Este descriptor suele deberse a una interpretación errónea por parte del paciente o del médico de algunos de los efectos secundarios habituales de los opioides, como las náuseas, la sedación, los vómitos, la sudoración o el prurito. En la mayoría de los casos, una conversación con el paciente es suficiente para aclarar este aspecto.

f. Retención urinaria. El aumento del tono de la musculatura lisa de la vejiga provocado por los opioides produce un aumento del tono del esfínter, lo que causa retención urinaria. Suele ser más frecuente en pacientes ancianos. Hay que prestar atención a este posible efecto secundario transitorio para poder tratarlo. Los pacientes se adaptan a este efecto y muy pocas veces es un obstáculo para el tratamiento eficaz del dolor.

g. Efectos secundarios «nuevos». Durante los últimos años, debido a una mayor formación en lo que respecta a la evaluación y el tratamiento del dolor neoplásico, los pacientes han estado recibiendo dosis mayores de opioides y durante períodos más prolongados que en ninguna época anterior. Este uso más agresivo de dichos fármacos se asocia a efectos secundarios adicionales, que suelen contemplarse sólo en pacientes con enfermedad terminal que reciben dosis elevadas de opioides.

(1) Fallo cognitivo. Los pacientes pueden presentar una disminución transitoria de la concentración y de la coordinación psicomotriz tras iniciar el tratamiento con opioides o tras un aumento repentino de la dosis. En algunos pacientes, el fallo cognitivo causado por los opioides puede ser permanente. Algunos de los efectos cognitivos pueden invertirse mediante la administración de derivados de las anfetaminas, como el metilfenidato. En los pacientes tratados con dosis elevadas de opioides, son útiles las herramientas de detección cognitiva (como el Mini-examen cognitivo y otras valoraciones similares realizadas a la cabecera del paciente).

(2) Otros efectos centrales. Se han observado alucinaciones orgánicas,

mioclonía, crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas e incluso hiperalgesia en pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante largos períodos. Es probable que estos efectos se deban a la acumulación de metabolitos activos de los opioides. En ocasiones, la aparición de estos problemas en un paciente previamente estable anuncia el inicio de una insuficiencia renal o de un fallo renal; suele observarse mejoría al mejorar la función renal, tras una rotación de opioides o tras ambas cosas. Las alucinaciones pueden tratarse de forma sintomática con dosis bajas de haloperidol (0,5-2 mg dos veces al día) mientras se orienta el problema subyacente. La mioclonía puede tratarse con clonazepam (0,5 mg v.o. dos veces al día para empezar) con aumento paulatino cada 3 días hasta una dosis diaria máxima de 20 mg.

(3) Sedación grave y coma. Cuando se produce un estado de coma en pacientes tratados con una dosis estable de opioides durante un largo período, debe sospecharse que se ha producido una acumulación de metabolitos activos de los opioides. Estos pacientes suelen mejorar rápidamente una vez que se interrumpe la administración de opioides.

(4) Edema pulmonar. Aunque el edema pulmonar no cardiogénico es una complicación conocida de la sobredosis de opioides en las personas adictas, hasta hace poco tiempo no se ha reconocido como una posible complicación del tratamiento del dolor oncológico. El edema pulmonar suele aparecer cuando los pacientes han sufrido incrementos rápidos de la dosis, general-mente a causa de un dolor neuropático muy intenso. Aunque la mortalidad del síndrome es muy baja entre los pacientes con sobredosis agudas de opioides, la mortalidad del edema pulmonar es muy superior en esta población debido a la naturaleza conservadora del tratamiento de los pacientes oncológicos terminales.

V. FÁRMACOS COMPLEMENTARIOS O COANALGÉSICOS

Los analgésicos opioides son los fármacos más importantes para el tratamiento del dolor asociado al cáncer. Aunque, en la mayoría de los pacientes, estos fármacos pueden controlar el dolor intenso incluso cuando se usan de forma adecuada, pueden producir nuevos síntomas o empeorar otros ya existentes, fundamentalmente las náuseas y la somnolencia. Este aspecto del tratamiento con compuestos opioides es particularmente problemático en los pacientes con cáncer en un estadio avanzado. La combinación de dolor intenso, anorexia, náuseas crónicas, astenia y somnolencia es un hallazgo frecuente en los pacientes con cáncer avanzado. El término *fármaco complementario* o coanalgésico se ha utilizado de diversas formas, incluso en el contexto del tratamiento del dolor neoplásico. Un fármaco complementario cumple uno o más de los criterios siguientes:

- Aumenta el efecto analgésico de los opioides (analgesia complementaria).
- Disminuye la toxicidad de los opioides.
- Mejora otros síntomas asociados al cáncer terminal.

La mayoría de los pacientes oncológicos que presentan síntomas recibe más de uno o dos fármacos coanalgésicos. Lamentablemente, no existe acuerdo sobre el tipo y la dosis de los más adecuados.

Se ha abogado por el efecto analgésico complementario de numerosos fármacos, pero por desgracia la mayoría de los datos sobre esos efectos son anecdóticos. Se requieren estudios clínicos controlados para definir más claramente las indicaciones y las relaciones entre los riesgos y los beneficios. Algunos de estos fármacos pueden llegar a causar efectos tóxicos importantes y pueden empeorar la toxicidad de los opioides.

A. Paracetamol. Es un analgésico de acción periférica que no inhibe la síntesis periférica de las prostaglandinas. Por tanto, carece de efectos anti-inflamatorios y de los efectos secundarios asociados al uso de los AINE. El paracetamol puede combinarse con los opioides, y existen datos de que la adición de paracetamol produce una mejoría significativa de la eficacia analgésica. Los preparados comerciales que contienen codeína u oxicodona y paracetamol o ácido acetilsalicílico se encuentran entre los más recetados y se administran con frecuencia a los pacientes con cáncer.

La hepatotoxicidad sigue siendo el principal efecto secundario que hay que tener en cuenta, ya que los pacientes no suelen saberlo, en especial cuando se utiliza en productos combinados. En los pacientes con una función hepática normal, es razonable usar una dosis de 6 g/día a 8 g/día, pero en las personas con alteración de la función hepática, el paracetamol debe limitarse a 3 g/día a 4 g/día.

B. Antidepresivos

Se ha observado que los antidepresivos tricíclicos son útiles en una serie de síndromes de dolor neuropático, sobre todo cuando el dolor tiene un carácter urente o disestésico importante. Se ha detectado que tanto la amitriptilina como la desipramina resultan eficaces en el tratamiento de la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética y en otras afecciones neurológicas.

La amitriptilina o la imipramina (25 mg al acostarse) pueden iniciarse en dosis bajas; si el fármaco no causa una sedación excesiva y el paciente no presenta efectos secundarios anticolinérgicos molestos, puede aumentarse la dosis cada 3 días hasta una dosis diaria total de 150 mg. Los efectos tóxicos de estos fármacos son principalmente autónomicos (xerostomía, hipotensión ortostática) y de mediación central (somnolencia, confusión). También es posible que aparezcan efectos secundarios cardiovasculares con cantidades de dosificación terapéuticas, entre ellos aumento de la frecuencia cardíaca, prolongación del intervalo QT y aplanamiento de ondas T. Debido a que su uso puede empeorar algunos síntomas en pacientes debilitados, deben administrarse con precaución a los pacientes muy graves.

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina/nora-drenalina indicado en el tratamiento de la neuropatía diabética. La dosis adecuada para esta indicación es de 60 mg una vez al día. En los adultos tratados con cualquier fármaco antidepresivo hay que controlar de forma estricta el empeoramiento de la depresión, o la aparición de conductas o ideación suicidas. El control debe ser particularmente riguroso cuando se inicia el tratamiento y durante cualquier

modificación de la dosis. En general, la experiencia clínica y el acuerdo de los especialistas sugieren que puede intentarse el uso de los antidepresivos tricíclicos y la duloxetina con el objetivo de tratar el dolor de origen central, de desaferenciación o de origen neuropático.

C. Anticonvulsivos

La carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico, la lamotrigina, la gabapentina, la pregabelina y el clonazepam (en monoterapia o en politerapia con antidepresivos tricíclicos) se han usado con eficacia en el tratamiento del dolor neuropático. Basándose en la eficacia bien documentada para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, el acuerdo de los especialistas y la experiencia considerable sugieren que estos fármacos pueden ser coanalgésicos útiles para los síndromes de dolor neoplásico neuropático, entre ellos la invasión neural por el tumor, la fibrosis por radiación o la cicatrización quirúrgica, el herpes zoster y la desaferenciación. Puede esperarse que se produzca alguna mejoría clínica en la mitad a dos tercios de los pacientes cuyo síntoma principal sea el dolor de naturaleza punzante, lancinante, urente o hiperestésica. Las dosis eficaces para el tratamiento del dolor neuropático en los pacientes oncológicos no están claramente establecidas, y no existe una pauta de referencia clara en cuanto a su uso para orientar la elección del fármaco ni la secuencia de fármacos usados en las pruebas terapéuticas. Un error habitual es comunicar que un paciente no respondió a este tipo de fármacos sin un ajuste de la dosis ni un período adecuado para evaluar la respuesta. Por ejemplo, los estudios clínicos indican una dosis mínima (de gabapentina) de 900 mg a 1 200 mg/día para que la mayoría de los pacientes empiecen a referir un alivio de los síntomas neuropáticos. Debido a que muchos de los efectos secundarios como la somnolencia se producen cuando se aumenta la dosis de gabapentina, esta debe administrarse lentamente durante varias semanas.

D. Corticoesteroides

Los estudios controlados sugieren que la administración de corticoesteroides a determinados pacientes con cáncer avanzado reduce el dolor y mejora el apetito y la actividad. Lamentablemente, es probable que la duración de los efectos sea corta. El mecanismo por el que los corticoesteroides parecen producir efectos beneficiosos sobre los síntomas en los pacientes con cáncer terminal no está claro, pero puede que intervengan los efectos euforizantes o la inhibición del metabolismo de las prostaglandinas. No se ha establecido la dosis óptima ni las pautas de dosificación. Para el tratamiento de afecciones dolorosas, la prednisona o la dexametasona suelen administrarse en dosis totales de 30 mg/día a 60 mg/día v.o. y 6 mg/día a 16 mg/día v.o., respectivamente. Tan pronto como se alivien de los síntomas, hay que intentar disminuir la dosis de forma progresiva hasta la dosis mínimamente eficaz. Aunque los efectos secundarios a largo plazo no constituyen una consideración importante en muchos pacientes con cáncer avanzado, el tratamiento puede causar efectos secundarios limitantes en estos pacientes, sobre todo inmunosupresión (en la mayoría de los pacientes aparece candidosis), miopatía proximal y síntomas psiquiátricos. La incidencia de alteraciones psicológicas oscila entre el 3 % y el 50 %, apareciendo síntomas graves en alrededor del 5 % de los pacientes. El abanico de alteraciones va desde trastornos

afectivos leves o graves, a reacciones psicóticas y alteración global de la capacidad cognitiva.

E. Clonidina. Este agonista adrenérgico α_2 desarrollado para el tratamiento de la hipertensión puede administrarse por vía oral o como parte de una pauta epidural para el control del dolor neoplásico, en especial del dolor neuropático.

F. Abordajes del dolor óseo metastásico

1. **Tratamiento con radioisótopos.** Se ha observado que los isótopos estroncio-89 y samario-153 son útiles en la radioterapia sistémica para paliar el dolor en los pacientes con metástasis óseas. Estos radioisótopos pueden ser eficaces en pacientes con una reserva medular adecuada y que tienen múltiples localizaciones dolorosas que limitan la posibilidad de la radioterapia externa. Las principales limitaciones del tratamiento con radioisótopos son el coste elevado y la posible toxicidad hematológica (principalmente, trombocitopenia).
2. **Bisfosfonatos.** Se ha observado que estos fármacos son significativamente mejores que el placebo en aquellos pacientes con dolor óseo debido a diversos tumores primarios. El pamidronato, el clodronato y el zoledronato son los que se han estudiado con mayor frecuencia. Debido a su escasa biodisponibilidad oral, estos fármacos resultan más útiles cuando se administran al paciente por vía intravenosa. Además de servir para controlar el dolor, pueden reducir de forma significativa algunas otras complicaciones de la osteólisis, como la hipercalcemia, las fracturas y la necesidad de radioterapia. La osteonecrosis mandibular es una complicación grave, pero inusual. Antes de iniciar el tratamiento prolongado, debe llevarse a cabo una evaluación odontológica y completarse los tratamientos dentales lo antes posible, preferiblemente cuando no se está recibiendo de forma activa el tratamiento con bisfosfonatos.
3. **Radioterapia externa.** La radioterapia puede controlar de forma eficaz el dolor óseo en aproximadamente el 70 % de los pacientes en 2 a 4 semanas. Este tratamiento es más útil en los pacientes con una sola o pocas zonas dolorosas. Una única administración puede ser tan eficaz como múltiples fracciones más pequeñas, lo que reduce el coste y el malestar del transporte de un lado a otro asociado a las dosis múltiples.

VI. PROCEDIMIENTOS Y TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

A. Procedimientos invasivos

La evaluación de la base física del dolor puede indicar que un procedimiento de neuroablación, en el que se destruye la vía de transmisión del dolor, sería eficaz para controlar el dolor. A medida que la analgesia con opioides se va aceptando más, la mayoría de los pacientes de cáncer no necesitan estas intervenciones de neuroablación. La destrucción de la vía que transmite el dolor puede lograrse quirúrgicamente o por medio de un bloqueo nervioso destructivo con una sustancia como el fenol. El principal obstáculo para una aplicación más extendida de este tipo de técnicas es el número limitado de profesionales con experiencia en su utilización. El procedimiento neuroquirúrgico usado con mayor frecuencia es la cordotomía anterolateral o espinotalámica, que suele llevarse a cabo como

cordotomía percutánea cerrada mediante la colocación de una aguja de radiofrecuencia en el cuadrante anterolateral de la médula espinal cervical. Las intervenciones unilaterales para el control del dolor pueden enmascarar un dolor importante en el lado contralateral. Habitualmente, estos procedimientos intervencionistas no eliminan la necesidad de administrar y controlar la eficacia de analgésicos sistémicos. Debido a la regeneración aferente, los procedimientos destructivos han tenido su mayor aplicación en aquellos pacientes cuya esperanza de vida es tan sólo de unos meses.

El bloqueo anestésico ablativo del plexo celíaco se ha utilizado durante décadas en el tratamiento del dolor en la región abdominal. Este bloqueo, que puede ir precedido por un bloqueo diagnóstico reversible, es una gran ayuda para muchos pacientes que sufren el intenso dolor asociado al cáncer de páncreas, y también puede ser útil para aliviar el dolor de tumores malignos hepáticos, gástricos o de la vesícula biliar. Si el bloqueo diagnóstico resulta eficaz, puede lograrse la interrupción duradera de la vía que transmite el dolor usando alcohol o fenol. El dolor de las metástasis costa-les o de tumores de la pared torácica puede aliviarse con bloqueos de los nervios intercostales.

Los pacientes con metástasis óseas a veces sufren fracturas patológicas por compresión vertebral. La vertebroplastia percutánea es un procedimiento quirúrgico en el que se utiliza el polimetilmetacrilato como cemento óseo, que se inyecta a presión elevada a través de una aguja en el cuerpo vertebral colapsado, para estabilizarlo y aliviar el dolor. Otra técnica intervencionista con objetivos similares es la cifoplastia, que consiste en la inserción percutánea de una aguja con un globo inflable que se coloca en las vértebras fracturadas mediante guía radioscópica. El globo se infla de forma que se elevan los platillos vertebrales y se restablece la altura del hueso. La cavidad ósea resultante se llena a continuación con cemento óseo acrílico.

Finalmente, los pacientes con lesiones metastásicas dolorosas que afectan al hueso y que no han respondido a los tratamientos convencionales, como la radioterapia externa y la quimioterapia, pueden beneficiarse de la ablación mediante radiofrecuencia percutánea como procedimien to de rescate. Se trata de un procedimiento guiado por técnicas de imagen, y en la mayoría de los pacientes un solo procedimiento de ablación es eficaz y se tolera bien.

B. Afrontamiento o técnicas conductuales

En muchos pacientes puede ser útil la enseñanza de habilidades específicas para afrontar el dolor, sobre todo en quienes lo sufren durante meses o años. La evaluación y la prescripción de las habilidades específicas más beneficiosas para la persona suelen obtenerse mediante la consulta con un psicólogo conductista, un psiquiatra o un profesional de enfermería especialista en dolor. Sin embargo, estas técnicas no sirven como sustitución de la analgesia adecuada. Algunos de estos métodos son la relajación, la autohipnosis y otras técnicas de distracción y de control cognitivo. Estas medidas pueden afectar a la sensación del dolor disminuyendo la tensión muscular sobre las lesiones que generan dolor, así como maximizando la capacidad del paciente para afrontar el dolor y permanecer tan activo como la enfermedad lo permita. Todos los pacientes necesitan educación

sobre la naturaleza del dolor que sufren, los métodos que pueden usar para aliviarlo y el modo en que pueden colaborar con los profesionales sanitarios para conseguir un buen control del dolor.

C. Acupuntura

Esta antigua técnica de la medicina tradicional china se basa en el *qi,* la energía vital del organismo. Se colocan agujas a lo largo de los meridianos *qi* para ayudar a tratar síntomas como el dolor. En algunos pacientes puede usarse la digitopresión, que consiste en la aplicación de calor o presión sobre puntos de los meridianos sin realizar punciones en la piel. En ocasiones, también se utilizan agujas, semillas o «chinchetas» de oro o acero inoxidable (semipermanentes), que se colocan en puntos específicos de las orejas y se dejan allí durante varios días. En varios estudios clínicos sobre la acupuntura se ha demostrado que ejerce un efecto beneficioso incluso entre pacientes oncológicos. Se precisa una adecuada formación y conocimiento del paciente antes del inicio de estas técnicas. En los pacientes con riesgo de infecciones (p. ej., neutrocitopenia) o hemorragia (p. ej., trombocitopenia o en tratamiento anticoagulante), puede ser necesario evitar la acupuntura.

Lecturas recomendadas

Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420–1433.

Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med.* 2007;8(2):189–198.

Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22:185–192.

Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA.* 2003;290:2476–2479.

Carr DB, Goudas LC, Balk EM, Bloch R, Ioannidis JP, Lau J. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Instit Monogr.* 2004;32:23–31.

Cherney N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001;19:2542–2554.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:592–596.

Davis MP, Weissman DE, Arnold RM. Opioid dose titration for severe cancer pain: a systematic, evidence-based review. *J Palliat Med.* 2004;7:462–468.

Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer.* 2007;15(4):363–372.

de Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: when are they indicated? *Cancer Invest.* 2004;22:630–642.

Foley KM. Treatment of cancer-related pain. *J Natl Cancer Instit Monogr.* 2004;32:103–104.

Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg.* 2003; 98:21–30.

Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous, image-guided radio-frequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):300–306.
Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer.* 2002;94:1836–1853.
Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003;1:216–220.
Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304–315.
Moryl N, Coyle N, Foley KM. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer: "this is as much of a crisis as a code." *JAMA.* 2008;299(12):1457–1467.
Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22:672–677.
Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;25:169–178.
Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613–624.
Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3389–3394.
Strouse TB. Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: focus on opioids. *J Palliat Med.* 2009;12(11):1043–1050.

32 Problemas emocionales y psiquiátricos en el paciente oncológico

Kristi Skeel Williams
y Kathleen S.N. Franco-Bronson

I. PRINCIPIOS GENERALES

Hasta un 50 % de los pacientes oncológicos presenta trastornos psiquiátricos clínicos en algún momento a lo largo del tratamiento del cáncer. La confusión, la depresión y la ansiedad son los cuadros más frecuentes, que pueden coexistir en el mismo paciente. Es importante realizar un control riguroso para detectar los primeros síntomas de alteración psiquiátrica. El médico debe preguntar regularmente sobre la aparición de síntomas en los ámbitos afectivo y cognitivo. Los grupos de síntomas ayudan a diferenciar la ansiedad, la depresión y los estados confusionales agudos de otros trastornos psiquiátricos. Una vez realizado un diagnóstico exacto, se elige el tratamiento farmacológico según criterios de seguridad, tolerabilidad, eficacia y coste. Puede que exista más de un diagnóstico psiquiátrico, y se necesitará aplicar un abordaje jerárquico. Por ejemplo, si el paciente presenta confusión y depresión, habrá que determinar la causa de la primera y tratarla antes de iniciar el tratamiento antidepresivo (que podría empeorar el estado confusional). Una vez haya mejorado el estado confusional, puede considerarse el tratamiento de la depresión. Cuando coexisten una depresión mayor y un trastorno de ansiedad, se inicia primero el tratamiento para la depresión, que puede tratar ambos trastornos de forma adecuada.

II. ESTADOS CONFUSIONALES AGUDOS

Cerca del 15 % de los pacientes con cáncer sufre un estado confusional, pero este porcentaje puede aumentar hasta el 80-85 % en los que reciben tratamiento paliativo.

A. Normas

Intentar tratar el estado confusional con psicofármacos sin determinar la causa de la confusión del paciente puede dar lugar a consecuencias graves. El estado confusional se caracteriza por niveles fluctuantes de vigilia y consciencia, reducción de la atención y la concentración, labilidad emocional, alteración de los ciclos de sueño-vigilia, lenguaje confuso o titubeante, hipervigilancia y comportamiento que deteriora el sentido de la realidad. El paciente con un estado confusional también puede presentar ideas delirantes, alucinaciones o estado depresivo. Puede sufrir alucinaciones visuales, auditivas, táctiles y, en ocasiones, olfativas. Cuantas más modalidades sensitivas intervengan en las alucinaciones,

mayor es la probabilidad de que el paciente sufra un estado confusional inducido médicamente.

B. Causas

1. Los **fármacos** siguen siendo la causa más habitual de los estados confusionales agudos. Los que se identifican con mayor frecuencia como causantes de un estado confusional son los sedantes, los analgésicos opioides, los ansiolíticos, los anticolinérgicos y los corticoesteroides. Los antineoplásicos y los fármacos empleados en inmunoterapia también pueden causar confusión (p. ej., citarabina, metotrexato, asparaginasa, fluorouracilo, interferón e interleucina). Incluso el bloqueo histamínico de fármacos como la difenhidramina o la famotidina pueden causar estado confusional.
2. En los pacientes con cáncer suelen observarse **causas metabólicas,** entre ellas hipernatremia e hiponatremia, hipertiroidismo e hipotiroidismo, diabetes mellitus mal controlada, carencias vitamínicas (B_{12}, folato, tiamina) e hipercalcemia.
3. Las **infecciones** respiratorias, urinarias, del sistema nervioso central y de otros sistemas son frecuentes, en especial en los pacientes con inmunosupresión.
4. La **abstinencia química** de benzodiazepinas, alcohol y otros fármacos puede provocar un síndrome confusional.
5. Las **afecciones médicas** tumorales, sobre todo los tumores cerebrales primarios y las metástasis cerebrales, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca congestiva, las hepatopatías, los traumatismos, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia renal. El síndrome de hiperviscosidad con linfoma, mieloma y macroglobulinemia de Waldenström son causas inusuales. Tras la radioterapia cerebral, pueden aparecer estados confusionales, sobre todo si el paciente recibió una pequeña cantidad de corticoesteroides. Puede aparecer un estado confusional agudo secundario a un síndrome paraneoplásico con frecuencia asociado a un linfoma. Además de la enfermedad original, el postoperatorio de la cirugía craneal o cervical, generalmente por una neoplasia maligna, conlleva un mayor riesgo de sufrir un estado confusional que otros muchos procedimientos quirúrgicos.

C. Abordaje terapéutico

Una vez identificado un estado confusional, el abordaje terapéutico primario consiste en tratar la causa. La clave está en determinar cuándo aparecieron por primera vez los síntomas confusionales y en buscar modificaciones anteriores en los medicamentos, las constantes vitales, los datos analíticos o las pruebas de diagnóstico por la imagen. Todo ello ayudará a determinar el mejor método terapéutico (p. ej., retirar un medicamento o tratar una infección urinaria detectada en un análisis de orina). Cuando se produce un estado confusional hipoactivo, la inclinación de la cabeza al 30 % reduce el riesgo de que se produzca una aspiración. Cambiar de postura al paciente con frecuencia puede evitar la aparición de úlceras de decúbito. Los pacientes hiperactivos con estado confusional tienen riesgo de sufrir caídas y, en consecuencia, fracturas. Los estudios han demostrado que un protocolo combinado de movilización física, ejercicios cognitivos mediante conversación y reorientación, hidratación adecuada, uso de gafas o dispositivos

auditivos, y disminución de los sedantes durante la noche puede reducir el número, la gravedad y el coste de los episodios confusionales. Los neurolépticos pueden ser útiles para tratar síntomas como las alucinaciones, las ideas delirantes y la agitación extrema, pero no tratan la causa del estado confusional.

1. La **orientación (nueva conexión frecuente)** del paciente ayuda a disminuir la confusión.
   a. **Es útil orientar con frecuencia al paciente** con respecto al espacio, el tiempo y el motivo por el que se encuentra en el hospital, así como proporcionarle explicaciones de los procedimientos. Esta sistemática debe realizarse una o más veces por turno cuando el paciente confuso está consciente. Dado que la atención, la concentración y la memoria reciente del paciente suelen estar alteradas, este no suele recordar las instrucciones proporcionadas anteriormente. En algunos casos, es útil dejar una tarjeta legible con el nombre del paciente, la fecha, el nombre del hospital y otros datos.
   b. Un **gran calendario, un reloj, e imágenes o recuerdos familiares** pueden ayudar al paciente a sentirse menos alejado de su entorno. La presencia de un familiar junto al paciente durante toda la noche puede resultarle muy tranquilizador.
   c. **Algunos pacientes están tranquilos si se mantiene una pequeña luz en la habitación durante la noche,** que aleja las ilusiones y las interpretaciones erróneas. Los pacientes con alteraciones visuales o auditivas se aturden particularmente cuanto menos capaces son de discernir qué está sucediendo a su alrededor, por lo que se les deben proporcionar sus gafas y dispositivos auditivos.
2. Los **fármacos** ayudan a controlar las alucinaciones, las ideas delirantes y la agitación psicótica. Suele ser preferible el uso de la menor dosis necesaria para controlar los síntomas.
   a. El **haloperidol** (tabla 32-1) es una butirofenona, un neuroléptico con una potente acción de bloqueo de la dopamina. Es menos probable que produzca efectos secundarios cardiovasculares, respiratorios, digestivos y anticolinérgicos generales que muchos de los demás neurolépticos. Sin embargo, las dosis moderadas pueden causar síntomas extrapiramidales. La dosis inicial en un paciente con estado confusional agudo es de 0,5 mg a 2 mg v.o. o i.m., con una pauta a demanda o regular cada 4 h a 6 h. Una ventaja importante del haloperidol es que se reduce al mínimo la sedación mientras se controla la agitación. Hay algunas excepciones a las dosis bajas habitualmente preferidas de los neurolépticos. Por ejemplo, si los pacientes toleran dosis superiores con escasos efectos secundarios, pueden beneficiarse con un mejor control del dolor. La U.S. Food and Drug Administration no ha autorizado el uso intravenoso del haloperidol, aunque suele utilizarse en los pacientes con agitación grave. Al administrar este fármaco por vía intravenosa, se producen menos síntomas extrapiramidales, pero la semivida de esta forma es mucho más breve, por lo que se necesita una administración más frecuente. Se

evitarán las dosis muy elevadas en los pacientes con miocardiopatía alcohólica, los propensos a presentar taquicardia en entorchado (torsades de pointes) o arritmias similares, y los que tienen un intervalo QT corregido demasiado prolongado.

TABLA 32-1 Características principales de los neurolépticos y dosis para los pacientes con cáncer

Fármaco	Dosis inicial (mg)*	Características
Fenotiazinas		
Clorpromazina	10-25	Riesgo importante de hipotensión, reduce el umbral convulsivo, muy sedante, anticolinérgico
Tioridazina	10-25	Similar a la clorpromazina, pero con más probabilidades de alterar el electrocardiograma; no está disponible para administración i.m.
Perfenazina	4	Sedación moderada e hipotensión
Trifluoperazina	2	Efectos secundarios extrapiramidales con mucha frecuencia
Otros		
Haloperidol	0,5-2	Eficaz en la confusión aguda, elevada frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales, disponible para administración i.v., i.m. o v.o.; acción corta; el haloperidol i.v. tiene una semivida muy corta y debe administrarse con frecuencia, pero los efectos extrapiramidales son mucho menores; forma i.m. de liberación prolongada cada 2-4 semanas
Risperidona	0,5-1	Algunos efectos α-adrenérgicos, efectos extrapiramidales leves al aumentar las dosis; forma oral para uso diario; forma i.m. de liberación prolongada (2 semanas)
Olanzapina	5	Más sedación; aumento de peso; menos efectos secundarios extrapiramidales; forma para v.o. en cápsula, líquido y comprimido que se disuelve en la lengua; forma i.m. para uso inmediato hasta dos veces al día
Quetiapina	25-50	Más sedación, menos efectos extrapiramidales
Ziprasidona	20	Menos aumento de peso, menos efectos extrapiramidales, forma i.m. para uso inmediato hasta dos veces al día
Aripiprazol	5-20	Menos aumento de peso y menos efectos extrapiramidales; puede mejorar el estado de ánimo; en ocasiones, para la hipomanía
Asenapina	5	Comprimidos sublinguales; evitar los alimentos y las bebidas durante 10 min siguientes a la administración

i.m., intramuscular, i.v., intravenoso; v.o., oral.

*Por lo general, las dosis pueden repetirse cada 4-6 h (aparte de la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, la asenapina), a demanda o con una pauta regular (p. ej., dos veces al día).

b. Risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina y aripiprazol. Es menos probable que la risperidona produzca efectos secundarios extrapiramidales, pero sólo está disponible en forma oral para uso inmediato. La olanzapina es sedante y puede administrarse en forma de comprimido que se disuelve en la lengua o en una presentación para vía intramuscular. La ziprasidona también puede administrarse en forma de preparación intramuscular de inicio rápido. La quetiapina sólo está disponible para uso por vía oral, al igual que el aripiprazol. Este último es de acción lenta y no es útil si se necesitan reducir los síntomas con rapidez. Algunos neurolépticos pueden desmenuzarse y administrarse a través de la sonda de alimentación.

c. Es probable que **un paciente con confusión** y alteración visual o auditiva presente alucinaciones durante períodos de sedación excesiva, especialmente si existe una afectación pulmonar o tendencia a la hipoxia.

d. Si el paciente muestra un período de confusión previsible, como al inicio de la noche («puesta de sol») cuando existe menos actividad en el entorno, puede ser adecuado administrar una pequeña dosis una vez al día a esa hora.

e. Al aumentar la dosis de los neurolépticos, pueden aparecer espasmos musculares, intranquilidad o síntomas seudoparkinsonianos con los neurolépticos más antiguos (de primera generación) y con algunos de los de segunda generación. Si se añade una pequeña cantidad de trihexifenidilo (1-2 mg dos veces al día), benztropina (1 mg dos veces al día) o difenhidramina (25 mg dos veces al día), pueden reducirse los efectos secundarios. Sin embargo, el aumento de la actividad anticolinérgica con estas opciones puede causar una psicosis seudoatropínica (atropenic-like). Los signos de alarma de este posible problema son el estreñimiento, la retención urinaria, la xerostomía (sequedad bucal), la taquicardia y el aumento de la confusión, especialmente cuando se están prescribiendo múltiples anticolinérgicos (p. ej., antieméticos, analgésicos). Por tanto, los antiparkinsonianos sólo se prescribirán si están indicados, no de forma profiláctica. El ondansetrón, el granisetrón o el dolasetrón pueden sustituirse por otros antieméticos, reduciendo los síntomas extrapiramidales y evitando la necesidad de un antiparkinsoniano. Algunos antieméticos (p. ej., el droperidol) también son neurolépticos, pero al igual que la metoclopramida, pueden causar síntomas extrapiramidales como acatisia o distonías.

f. Las **benzodiazepinas** como el lorazepam pueden administrarse en dosis de 0,5 mg a 2 mg cada 8 h. Las dosis pueden ser pequeñas en los pacientes que necesitan cierta sedación sin actividad anticolinérgica añadida o en aquellos con riesgo cardíaco (bloqueo cardíaco) si se aumentaran determinados neurolépticos. En ocasiones, es útil el uso tanto de benzodiazepinas como de neurolépticos.

g. Confusión creciente. Si la agitación del paciente aumenta con dosis

superiores, puede que se le haya administrado una dosis excesiva de medicación. Hay que descartar también la acatisia y la hipoxia secundaria. Pueden acumularse concentraciones sanguíneas elevadas de fármacos de acción más prolongada, sobre todo si las proteínas y la albúmina sérica están bajas, y la función renal y la hepática están afectadas.

h. Hipotensión. Debe evitarse la adición de un segundo neuroléptico (p. ej., clorpromazina), ya que puede predisponer a la aparición de hipotensión y shock. Si la presión arterial desciende de forma considerable, puede requerirse bitartrato de norepinefrina o una opción similar, ya que los neurolépticos como el haloperidol también bloquean algunas acciones periféricas de la dopamina.

III. DEPRESIÓN

La depresión es unas cuatro veces más frecuente en los pacientes con cáncer que en los controles de la misma edad, y los mayores índices de este trastorno se asocian a cáncer orofaríngeo, pancreático, pulmonar y de mama. Los primeros estudios indicaban que los pacientes con cáncer y depresión tenían un mayor riesgo de fallecer, pero en un metaanálisis de mayor alcance no se confirmó este dato. Sin embargo, los pacientes con depresión refieren un peor control del dolor, presentan un peor cumplimiento del tratamiento y eligen interrumpirlo con mayor frecuencia.

Los pacientes oncológicos muestran varias respuestas emocionales ante el diagnóstico. En algunos, el período de duelo es breve, no inhibe su capacidad para interactuar con familia y amigos, y no le impide participar en su propio tratamiento. El apoyo de otras personas, la aceptación de los sentimientos y el tiempo puede ser todo lo que necesitan para mantener un esfuerzo emocional eficaz. Sin embargo, alrededor de un 25 % de los pacientes con cáncer sufre una depresión más grave y prolongada. El mayor riesgo de aparición se sitúa en el momento de la primera recidiva. Son muchos los factores que influyen en este proceso, entre ellos conflictos emocionales con los seres queridos, un sentimiento de culpa desproporcionado, pérdidas anteriores sin resolver, enfermedad discapacitante prolongada, características individuales de la personalidad como la dependencia y unos sistemas de apoyo inadecuados. Cualquiera de estos factores, junto con antecedentes familiares de depresión, son signos de alarma a los que el médico debe prestar atención.

Además de la respuesta emocional al estrés que conlleva sufrir un cáncer y someterse a un tratamiento oncológico, hay que tener en cuenta otras causas de depresión. Las carencias de folato o vitamina B_{12}, los trastornos tiroideos o paratiroideos, la insuficiencia suprarrenal, la afectación leptomeníngea y las metástasis cerebrales pueden causar depresión. En ocasiones, el interferón puede desencadenar un grado de tristeza que alcanza proporciones suicidas en pacientes que nunca antes habían sufrido depresión. Algunos especialistas recomiendan iniciar la administración de un antidepresivo 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con interferón si el paciente presenta antecedentes de depresión mayor.

Las ideas suicidas pasivas son frecuentes con la depresión. Es más probable que los pacientes que acaban suicidándose sean hombres, sufran un estadio avanzado

de la enfermedad y presenten antecedentes de alguna enfermedad psiquiátrica, consumo de alcohol o drogas, e intentos previos de suicidio. Con un buen control del dolor y esfuerzos para reducir el aislamiento, pueden reducirse las ideas y los comportamientos suicidas.

A. Abordaje terapéutico

1. En general, es necesario que el médico proporcione **apoyo emocional** a intervalos frecuentes. Algunos pacientes exploran antiguos conflictos emocionales, mientras que otros sólo necesitan una persona segura a quien poder manifestar sus sentimientos. Es importante que los pacientes puedan mantener la esperanza. Un cierto grado de negación es aceptable, normal y aceptable; sólo cuando esta negación imposibilita que un paciente tome decisiones informadas sobre el tratamiento es necesario sopesarla.

La psicoterapia de apoyo suele proporcionarla el médico, el oncólogo, el psiquiatra, un consejero espiritual, un profesional de enfermería, la familia o los amigos, de forma individual o conjunta. En los pacientes que desean explorar la ambivalencia, un psicoterapeuta profesional con experiencia en terapias psicodinámicas o interpersonales puede ser una buena opción. El tratamiento cognitivo es útil para abandonar interpretaciones nocivas mientras se aumenta la capacidad para afrontar el dolor emocional.

2. La **atención psiquiátrica** puede ser particularmente útil cuando la personalidad del paciente está interfiriendo en el tratamiento. Las respuestas al aniversario de pérdidas anteriores, los acontecimientos familiares importantes o las hospitalizaciones anteriores pueden tener un gran impacto sobre la presentación de la depresión, y merecen ser explorados por un psicoterapeuta si se observa un cierto patrón. Si ya hay un psiquiatra consultor designado, deberá trabajar en estrecha colaboración con el resto del equipo oncológico, comunicándose de forma útil con el paciente, la familia y el personal médico.

Si un paciente se ha sentido deprimido, estresado o irritable durante algún tiempo, o describe una pérdida de interés por relaciones o actividades que antes le resultaban placenteras, deberá preguntarse sobre los síntomas siguientes: insomnio o hipersomnia, alteraciones del apetito con variación de peso esperada, disminución del interés por la familia, la sexualidad, el trabajo o las aficiones, aumento del sentimiento de culpa, escaso nivel de energía, falta de concentración, pensamientos o ideación suicida, episodios frecuentes de llanto, e hipoactividad o hiperactividad psicomotriz. Cuando se está realizando el diagnóstico de depresión en el paciente con una afección médica, se hace hincapié en las manifestaciones psicológicas en lugar de las físicas. En ellas se incluyen la rumiación obsesiva o los pensamientos negativos repetidos, el aumento de la tristeza, los sentimientos de desesperanza e indefensión, el alejamiento de la familia o los amigos, y la anhedonia. Estos síntomas son característicos de un trastorno depresivo mayor, para el que se recomiendan los antidepresivos además de la psicoterapia. En algunos estudios, la terapia de grupo para pacientes con cáncer de mama ha mejorado su calidad de vida y puede

prolongar la supervivencia.

Es importante detectar un posible antecedente de manía e hipomanía en las personas con depresión, así como antecedentes familiares de trastorno bipolar, ya que los antidepresivos deben usarse con extrema precaución en los pacientes con antecedentes personales o familiares de estas afecciones.

3. **Fármacos.** Anteriormente, la depresión mayor de los pacientes con cáncer se trataba de un modo deficiente, ya que se confundía con una consecuencia «comprensible» de la enfermedad o como simple pena. En la actualidad, existen datos de que suele producirse un ajuste psicosocial y una mejor adaptación a la vida cuando los pacientes con cáncer y depresión mayor son tratados con antidepresivos.

   a. **Selección de los fármacos y efectos secundarios.** Además de la eficacia, aspectos como la seguridad y la tolerabilidad (incluyendo cualquier tendencia a la sedación o la activación, a causar alteraciones ortostáticas o a producir efectos anticolinérgicos) guiarán la elección de un antidepresivo. La selección de los fármacos también debe ajustarse al conjunto de síntomas del paciente, como la necesidad de sedación o el aumento de peso, frente a la necesidad de activación (tablas 32-2 y 32-3). La vía metabólica y la de eliminación, así como cualquier aumento del riesgo de crisis comiciales, también deben influir en la elección. Los fármacos como la venlafaxina y la duloxetina pueden reducir la depresión en los pacientes con o sin ansiedad, y además mejoran el control del dolor. Si se empieza con dosis pequeñas y se van aumentando, puede reducirse el riesgo de la aparición de náuseas.

      Cada vez se dispone de más datos que señalan que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) inhiben la agregación de los trombocitos y prolongan la hemorragia. Aunque esto podría ser útil en los pacientes que también presentan una afección cardiovascular, la administración de estos fármacos debe interrumpirse cuando se observan signos de hemorragia aguda (p. ej., descensos rápidos en la concentración de hemoglobina y el hematócrito). También hay algunos datos que señalan que los ISRS inhiben la isoenzima CYP2D6 (tabla 32-3) y pueden interferir en la eficacia del tamoxifeno.

TABLA 32-2 Características de los antidepresivos heterocíclicos de uso habitual

Antidepresivo	Sedación*	Acciones anticolinérgicas†	Otras características
Amitriptilina	+4 a +5‡	+4 a +5	También disponible para uso i.m.; ortostatismo; similar a la quinidina, eficaz en el dolor neuropático
Doxepina	+4	+3 a +4	Mayor aumento del apetito, ortostatismo, eficaz en el dolor neuropático
Nortriptilina	+3	+3	Es menos probable que cause ortostatismo que otros antidepresivos tricíclicos

i.m., intramuscular.
* Asociado a bloqueo histamínico; el aumento del apetito sigue tendencias algo similares.
† Estreñimiento, xerostomía y retención urinaria.
‡ Escala de 1-5, donde 1 es el valor mínimo y 5, el máximo.
Nota: no deben usarse tricíclicos si el intervalo QT corregido es >450. Los tricíclicos también pueden inhibir el impulso respiratorio y reducir el umbral convulsivo.

TABLA 32-3 Características de los antidepresivos no heterocíclicos de uso habitual

Antidepresivo	Sedación *	Acciones anticolinérgicas †	Otras características
Bupropión	+1‡	+1	Asociado a un mayor riesgo convulsivo, especialmente si existe enfermedad cerebral orgánica o trastorno de la alimentación; más activador; menos aumento de peso
Fluoxetina**	+1	+1	Puede causar intranquilidad y dispepsia, más activación, menos aumento de peso; seguro en pacientes con nefropatía, pero puede acumularse en los que sufren hepatopatía; disminución gradual al interrumpirse
Sertralina**	+1	+1	Similar a la fluoxetina; más diarrea, menos interacciones farmacológicas, semivida breve; si se interrumpe, debe reducirse poco a poco
Paroxetina**	+1	+2	Similar a la fluoxetina; más efectos anticolinérgicos que otros ISRS; si se interrumpe, debe reducirse gradualmente
Citalopram	+1	+1	Similar a la sertralina; menos interacciones farmacológicas
Escitalopram	+1-2	+1	Similar a la sertralina; menos interacciones farmacológicas
Venlafaxina	+1-2	+1	ISRS e inhibidor de la recaptación de noradrenalina; aumenta la presión arterial con dosis superiores; aumenta el alivio del dolor
Duloxetina	+1-2	+1	Similar a la venlafaxina
Mirtazapina	+4	+2	Aumento de peso, puede aumentar la concentración de colesterol, sedación; disponible en forma de comprimido que se disuelve en la lengua

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
* Asociado a bloqueo histamínico; el aumento de apetito sigue tendencias más o menos similares.
** Puede afectar a la conversión del tamoxifeno en sus metabolitos debido a la inhibición de CYP4502D6.
† Estreñimiento, xerostomía y retención urinaria.
‡ Escala de 1-5, donde 1 es el valor mínimo y 5, el máximo.

Los fármacos con una intensa acción anticolinérgica suelen producir xerostomía, visión borrosa, taquicardia y estreñimiento. También pueden causar retención urinaria, íleo y confusión aguda. Los antihistamínicos

pueden aumentar la sedación y el apetito, y empeorar la hipotensión. Tanto los bloqueantes H_1 como los H_2 pueden causar un estado confusional, a diferencia de los inhibidores de la bomba de protones. Los fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos α se asocian a aumento de la hipotensión ortostática, mareo y taquicardia refleja. Los estimulantes como el metilfenidato y el modafinilo pueden ser útiles para tratar la depresión y el letargo en el paciente con una afección médica. Se aconseja precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular o alteración hepática.

b. Dosis (tabla 32-4). Los pacientes frágiles, debilitados o ancianos necesitan protección para los efectos secundarios de los psicofármacos. Es prudente empezar con dosis pequeñas e ir aumentándolas gradualmente. Las dosis fraccionadas también pueden ser útiles para reducir al mínimo los efectos secundarios y aumentar al máximo el alivio del dolor producido por los antidepresivos.

Si un paciente tiene antecedentes personales o antecedentes familiares o una respuesta anterior a fármacos (p. ej., esteroides) que refleje síntomas de manía o hipomanía, deberá actuarse con prudencia. Habrá que considerar el uso de un estabilizador del estado de ánimo como el litio o de un anticonvulsivo, así como una consulta con un psiquiatra.

c. Los **inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)** pueden usarse para tratar la depresión mayor o el trastorno de angustia, pero tienen algunos inconvenientes debido a que las restricciones de tiramina en la dieta y las interacciones farmacológicas necesitan una gran atención. Se prueban en ocasiones, cuando han fracasado otras opciones. Se dispone de una forma transdérmica de selegilina que no requiere modificaciones alimentarias con la menor de las dosis (6 mg/24 h).

TABLA 32-4 Dosis del tratamiento antidepresivo

Fármaco	Dosis diaria inicial (mg)	Dosis diaria promedio en pacientes con cáncer (mg)
Amitriptilina	10-25	75-150
Bupropión	75-150	300
Citalopram	10-20	20-40
Doxepina	25	75-150
Duloxetina	20 mg dos veces al día	30-40 mg dos veces al día
Escitalopram	10 mg	20 mg
Fluoxetina	10-20	20
Mirtazapina	7,5-15	30+
Nortriptilina	10-25	50-100
Paroxetina	10-20	20
Sertralina	25-50	100
Venlafaxina	25 o 37,5 (forma de liberación prolongada)	75 mg (37,5 dos veces al día)

IV. ANSIEDAD

A. Abordaje del problema

Al igual que la aflicción se describe como normal en los pacientes con cáncer, la ansiedad también lo es. Sin embargo, la etiología, la gravedad y el tratamiento de esta última varían. Es importante obtener una anamnesis detallada del inicio, las características y la duración del estrés. Conocer los síntomas anteriores del paciente, las enfermedades físicas actuales y anteriores, si consume sustancias tóxicas y los medicamentos de uso actual son aspectos esenciales para el proceso de evaluación. Al igual que la depresión, la ansiedad también aumenta el dolor. Los ansiolíticos pueden ser útiles para mitigar el malestar del paciente y ayudarle a afrontar otros problemas asociados al cáncer (tabla 32-5).

B. Problemas que se manifiestan en forma de ansiedad

En un paciente con ansiedad, la duración de los síntomas es uno de los primeros factores que hay que evaluar.

1. **Se sospechará un trastorno de adaptación** cuando hayan persistido durante menos de 6 meses síntomas de ansiedad de mala adaptación, y aparentemente representen un ajuste al enterarse del diagnóstico o reacciones al tratamiento. En este tipo de ansiedad puede ser útil la terapia de apoyo, la relajación o las benzodiazepinas.
2. **Ansiedad generalizada.** Si la ansiedad ha persistido durante más de 6 meses, ha continuando independientemente de las alteraciones del entorno que se hayan producido, y se acompaña de signos de tensión física o escasa atención a la conversación o a otras actividades cotidianas, es probable que el paciente sufra ansiedad generalizada. Son útiles la terapia de apoyo, las grabaciones de audio de relajación, la biorretroalimentación, la buspirona, la gabapentina y las benzodiazepinas como el clonazepam.

3. Los **episodios de ansiedad breves y aislados,** que van y vienen, hacen que el examinador considere otros diagnósticos.

a. Crisis de angustia. Si el paciente tiene «crisis» repetidas que se inician con rapidez y duran entre 20 min y unas horas, y si se acompañan de taquicardia, palpitaciones, disnea, hiperventilación, sensación de asfixia, sudoración, mareo y deseos de huida, sin que exista una explicación física o química para ello, lo más probable es que se trate de crisis de angustia. Pueden utilizarse las benzodiazepinas como el clonazepam y el alprazolam; sin embargo, también son eficaces antidepresivos como los tricíclicos, los ISRS, los IMAO o la mirtazapina. Los antidepresivos deben iniciarse en dosis muy bajas (p. ej., 12,5 mg de sertralina, 5 mg de paroxetina o 10 mg de imipramina), e incrementarse lentamente cada 1 a 2 días para evitar aumentar la ansiedad. Mientras se va alcanzando la dosis que se utiliza habitualmente en la depresión, pueden añadirse las benzodiazepinas si son necesarias. Las de semivida breve, como el alprazolam, pueden producir angustia si aparece tolerancia, por lo que suelen preferirse aquellas con semividas más prolongadas, como el clonazepam, si el paciente las tolera. Si se identifica la aparición de ansiedad en torno a actividades específicas, pueden probarse β-bloqueantes, como la buspirona, para bloquear los síntomas autónomos, pero son menos eficaces en el trastorno de angustia.

TABLA 32-5 Ansiolíticos y sedantes de uso nocturno

Fármaco	Semivida (h)	Inicio	Dosis inicial (mg)*
Benzodiazepinas			
Oxazepam†	8-20	Moderado	10 (tres veces al día)
Lorazepam†	10-40	Rápido	0,5 (tres veces al día)
Temazepam†	12-24	Rápido	15 (al acostarse)
Alprazolam	12-24	Moderado	0,25 (tres veces al día)
Clordiazepóxido	12-48	Moderado	10 (dos veces al día)
Clonazepam	20-30	Rápido	0,5 (dos veces al día)
Diazepam	20-90	Rápido	2-5 (dos veces al día)
Clorazepato	20-100	Rápido	7,5 (dos veces al día)
Flurazepam	20-100	Rápido	15 (al acostarse)
Hipnóticos no benzodiazepínicos			
Zolpidem†	1,5-4,5	Rápido	5 (al acostarse)
Zaleplón†	1	Rápido	5 (al acostarse)
Eszopiclona	6	Rápido	1-2 (al acostarse)
Ramelteón	1-2,5	Rápido	8 (al acostarse)
Otros (para tratar el insomnio, el dolor, los síntomas de ansiedad)			
Gabapentina	100-300 mg tres veces al día, dosis inicial; pueden administrarse dosis mayores al acostarse		
Antidepresivos (para trastorno de angustia)			
Empezar con dosis inferiores a las de la depresión (p. ej., imipramina, dosis inicial de 10 mg tres veces al día)			
Algunos antidepresivos, como el bupropión, no son eficaces en el trastorno de angustia			
β-bloqueantes (para el control de síntomas vegetativos)			
Propranolol	10-20 mg tres veces al día		
Atenolol	25-50 mg/día		
Neurolépticos (para la ansiedad asociada a la confusión)			
Antihistamínicos			
Pueden ser más seguros, en algunos casos, cuando la alteración respiratoria es una complicación; también se utilizan para el insomnio			
Difenhidramina, 25 mg; empezar con dosis dos o tres veces al día			
Hidroxizina, 50 mg; empezar con dosis dos o tres veces al día			

*Si existe un consumo crónico de alcohol o benzodiazepinas, es probable que la dosis necesaria sea, como mínimo, el doble de las dosis iniciales aquí mostradas.
†De preferencia en los ancianos.
Nota: los ancianos o los pacientes extremadamente debilitados deben recibir dosis menores. Hay que tener precaución al prescribir sedantes de acción prolongada porque se han asociado a una elevada incidencia de caídas y fracturas coxofemorales.

b. Causas orgánicas que suelen producir ansiedad

(1) Hipoxia. Los episodios repetidos de ansiedad acompañados por alteraciones de la actividad intelectual y de la orientación, disminución del sentido de la realidad, atención escasa, labilidad emocional y dificultades con la memoria sugieren hipoxia. Cuando la ansiedad está causada por la hipoxia, es prudente reducir los fármacos que causan depresión del sistema nervioso central (SNC) y proporcionar dosis pequeñas de un neuroléptico si la ansiedad se acompaña de confusión. Sin embargo, los antiguos neurolépticos y antieméticos, así como la metoclopramida, suelen producir acatisia, una intranquilidad extrapiramidal similar a la ansiedad. La alternancia del neuroléptico con dosis pequeñas de una benzodiazepina de semivida corta es una opción para la ansiedad de origen orgánico, mientras no empeoren la situación respiratoria ni la gasometría arterial. Es menos probable que los nuevos neurolépticos causen acatisia extrapiramidal, pero deben seguir controlándose con mediciones de pulsioximetría.

(2) Hepatopatías y otros trastornos físicos. Si la ansiedad se asocia a hepatopatía, se empezará por reducir los fármacos que causan depresión del SNC. Cuando sea necesario, se indicará la administración de pequeñas dosis infrecuentes de una benzodiazepina de corta acción que necesite conjugación pero no oxidación hepática (entre ellas se encuentran el lorazepam, el oxazepam y el temazepam). Otros muchos trastornos también pueden causar síntomas de ansiedad, como diversos tumores cerebrales, el feocromocitoma, el carcinoide, el hipertiroidismo, las arritmias cardíacas, la abstinencia alcohólica o a drogas, y el hiperparatiroidismo. La gabapentina, que se elimina por vía renal, puede ser útil con la ansiedad, el sueño y el dolor. También puede contribuir el aumento de otros fármacos para la estabilización del estado de ánimo y el trastorno de angustia.

(3) Los **fármacos** como la teofilina, los corticoesteroides, los antidepresivos y los neurolépticos pueden causar ansiedad. Con frecuencia, la ansiedad es uno de los numerosos síntomas asociados a la abstinencia de benzodiazepinas o analgésicos opioides. La acatisia se parece a la ansiedad, y suele aparecer con la proclorperazina, la prometazina, la perfenazina y la metoclopramida. Suele ser prudente interrumpir la administración de estos fármacos para evitar la prolongación de este trastorno involuntario y desagradable, y encontrar una alternativa adecuada.

c. En los pacientes con cáncer, pueden identificarse **fenómenos desencadenantes** que inician el trastorno de adaptación comentado antes y que por lo general no duran más de 6 meses. El trastorno de estrés postraumático (TEPT), que se observa con menos frecuencia en los pacientes oncológicos, aparece tras un episodio más estresante de lo que cabría esperar. Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen mayor

riesgo de TEPT, especialmente las que tienen menos formación y un menor nivel de ingresos económicos. También contribuye la enfermedad más avanzada, las secuelas médicas de los tratamientos y los ingresos hospitalarios prolongados. Sin embargo, es más frecuente que los pacientes refieran un gran temor a las agujas, a las salas de radioterapia o a los aparatos radiológicos con espacios cerrados. Con frecuencia, la anamnesis sirve para determinar la presencia de fobias. Estos pacientes, al igual que los que presentan ansiedad anticipatoria ante procedimientos de quimioterapia, pueden encontrar útiles las técnicas de relajación o de desensibilización, de visualización, los ansiolíticos y tranquilización. Si los pacientes empiezan a percibir los procedimientos, los tratamientos o las situaciones interpersonales como particularmente estresantes, la ansiedad anticipatoria aumenta la necesidad de administrar dosis superiores de fármacos a demanda para lograr algún alivio. Por tanto, es eficaz pautar de un modo regular la administración de ansiolíticos, del mismo modo que se hace con los analgésicos.

V. INSOMNIO

A. Principios

La dificultad para conciliar el sueño puede asociarse a ansiedad, mientras que el despertar en mitad de la noche suele relacionarse más con la depresión. Además, existen diversos trastornos físicos que causan trastornos del sueño. El ciclo sueño-vigilia casi siempre se altera en los pacientes con síndrome confusional, con independencia de la causa. El dolor suele despertar al paciente de cáncer. Los fármacos pueden despertar a algunos pacientes directamente (p. ej., la fluoxetina) o indirectamente (p. ej., los diuréticos). Además de descartar estas influencias, el médico debe tener en cuenta el entorno. ¿Tiene el paciente demasiado calor o frío? ¿Hay demasiada luz o ruido en la habitación? ¿Se despiertan los pacientes cada vez que el personal del turno de noche realiza las comprobaciones? Cuando se corrige alguno de estos problemas, puede que no sea necesario administrar fármacos para controlar el sueño, aunque algunos pacientes sigan necesitando sedantes.

B. Benzodiazepinas (tabla 32-5)

Este tipo de fármacos suele prescribirse con mayor frecuencia cuando un paciente necesita sedación nocturna. Las benzodiazepinas con semividas más breves (lorazepam o temazepam) con inicio rápido de la acción producen menos aturdimiento diurno que las de una semivida más prolongada. Las de acción corta tienden a acumularse menos, y su utilización es más segura en los pacientes con hepatopatía. Por otro lado, los fármacos con semividas más prolongadas (diazepam o flurazepam) con inicio de acción rápido producen menos despertares no deseados a una hora muy tempranas de la mañana.

C. Hipnóticos no benzodiazepínicos (tabla 32-5)

Los cuatro fármacos pertenecientes a esta clase ayudan a los pacientes a conciliar el sueño rápidamente y no les provocan aturdimiento por la mañana. La experiencia clínica demuestra que también puede aparecer tolerancia al zolpidem, el zaleplón y la eszopiclona. El ramelteón, un agonista de los receptores de melatonina, está contraindicado en los pacientes tratados con fluvoxamina.

D. Antihistamínicos (tabla 32-5)

Si los médicos son reacios a prescribir benzodiazepinas, como sucede con los pacientes con una enfermedad respiratoria grave, pueden elegirse estos fármacos. Uno de sus inconvenientes puede ser la mayor acción anticolinérgico, en comparación con la familia de las benzodiazepinas, que puede aumentar el riesgo de confusión.

E. Otros

El hidrato de cloral (500-1 000 mg), un antiguo hipnótico de reserva, se utiliza en ocasiones en los pacientes sin afección digestiva o hepática. Los barbitúricos como el amobarbital sódico pueden administrarse para tratar algunos trastornos del sueño que no responden a otros tratamientos, durante un período breve pero no de forma sistemática, porque producen depresión respiratoria y pueden causar adicción. La gabapentina, que se elimina por vía renal y presenta escasas interacciones farmacológicas, ha ido adquiriendo cada vez más popularidad. Las dosis oscilan entre 300 mg a 1200 mg al acostarse. Siempre es mejor empezar con una dosis inferior.

Lecturas recomendadas

Breitbart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life: "we couldn't manage him." *JAMA.* 2008;300:2898–2910.

Breitbart W, Alici Y. Pharmacologic treatments for cancer related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12:27S–36S.

Breitbart W, Rosenfeld B, Gibson C, et al. Meaning-centered group psychotherapy for patients with advanced cancer; a pilot randomized control trial. *Psychooncology.* 2009;8:424–432.

Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist.* 2009;14:1039–1049.

Compton MT, Nemeroff CB. Depression and bipolar disorder. In: Dale D, Federman K, Antman, KH, et al., eds. *ACP Medicine (Annual)*. New York: WebMD Professional; 2006:2608–2619.

Davidson JR, Feldman-Stewart D, Brennenstuhl S, Ram S. How to provide insomnia interventions to people with cancer: insights from patients. *Psychooncology.* 2007;16:1028– 1038.

Foley E, Baillie A, Huxter M, Price M, Sinclair E. Mindfulness-based cognitive therapy for individuals whose lives have been affected by cancer: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2010;78:72–79.

Henry NL, Stearns, V, Flockhart D, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1251–1255.

Holland JC. *Psycho-oncology.* New York: Oxford University Press; 1998.

Homsi J, Walsh D, Nelson KA. Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer* 2000;8:385–397.

Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:214–

230.
Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. *Clinical Manual of Geriatric Psychopharmacology.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 2009.
Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull.* 2008;134:700–741.
Massie MJ, Greenberg DB. Oncology. In: Levinson J, ed. *Textbook of Psychosomatic Medicine*. Washington, DC: American Psychiatry Press; 2005:517–530.
Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 2007;110:1665–1676.
Nasrallah H. CATIE'S surprises: in antipsychotics square-off, were there winners or losers? *Curr Psychiatr.* 2006;5:49–65.
Olin J, Massand P. Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics.* 1996;37:57.
Patenaude AF, Last B. Cancer and children: where are we coming from? Where are we going? *Psychooncology.* 2001;10:281–283.
Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant agents. In: Katzung B, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007:475–488.
Potter WZ, Hollister LE. Antipsychotic agents and lithium. In: Katzung B, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007:457–474.
Rasic DT, Belik SL, Bolton JM, Chochinov HM, Sareen J. Cancer, mental disorders, suicidal ideation and attempts in a large community sample. *Psychooncology.* 2008;17:660–667.
Roth AJ, McClear KZ, Massie MJ. Oncology. In: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB, eds. *Psychiatric Care of the Medical Patient.* Oxford: Oxford University Press; 2000:733–756.
Shear MK. Anxiety disorders. In: Dale D, Federman K, Antman, KH, et al., eds. *ACP Medicine (Annual)*. New York: WebMD Professional; 2006:2651–2659.
Virani AS, Bizchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, eds. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 18th ed. Seattle: Hogrefe and Huber Publications; 2009.
Zwahlen D, Hagenbuch N, Carley M, Jenewein J, Buchi S. Posttraumatic growth in cancer patients and partners – effects of role, gender and the dyad on couples' posttraumatic growth experience. *Psychooncology.* 2010;19:12–20.

33 Clasificación, uso y toxicidad de la quimioterapia y el tratamiento dirigido contra dianas moleculares de utilidad clínica

Roland T. Skeel

I. CLASES DE FÁRMACOS

Los antineoplásicos suelen dividirse en varias clases. En dos de ellas, los *alquilantes* y los *antimetabolitos,* los nombres indican el mecanismo de acción citotóxica de los fármacos de su clase. En los *fármacos hormonales,* el nombre designa la acción fisiológica del fármaco, y en los *productos naturales*, el nombre refleja el origen de los fármacos. Los *modificadores de la respuesta biológica* comprenden fármacos que imitan, estimulan, fomentan, inhiben o alteran las respuestas del hospedador al cáncer. Los *fármacos dirigidos contra dianas moleculares* afectan a alteraciones definidas y posibles en la célula neoplásica y su entorno. Los fármacos que no encajan fácilmente en otras categorías se agrupan bajo la denominación de *otros fármacos*. En el apartado III de este capítulo se detallan las características de los fármacos concretos.

Dentro de cada clase, hay varios tipos de fármacos (tabla 33-1). Al igual que sucede con los criterios para dividirlos en clases, los tipos también se agrupan según el mecanismo de acción, la estructura o derivación bioquímica, y la acción fisiológica. En algunos casos, estas agrupaciones en clases y tipos son arbitrarias, y algunos fármacos parecen encajar en más de una categoría o en ninguna. Sin embargo, clasificar a los antineoplásicos de este modo es útil en varios aspectos. Por ejemplo, dado que los antimetabolitos interfieren en el metabolismo de las purinas y las pirimidinas y la formación del ADN y el ARN, todos ellos son, al menos, específicos del ciclo celular (y en algún caso específicos principalmente de una fase del ciclo celular). Por otro lado, el grupo de las nitrosoureas de los alquilantes contiene fármacos que son predominantemente o totalmente inespecíficos del ciclo celular. Esta información puede ser útil para planificar el tratamiento de tumores cuando la información cinética suficiente permite una

selección racional de fármacos y cuando los fármacos se seleccionan para uso en politerapia.

El esquema de clasificación también puede ayudar a predecir la aparición de resistencias cruzadas entre fármacos. Así, es probable que los tumores que no responden a uno de los tipos de mostazas nitrogenadas de los alquilantes no responderán a otro del mismo tipo, pero no necesariamente a uno de los otros tipos de alquilantes como las nitrosoureas o las sales metálicas (p. ej., cisplatino). El sistema de clasificación no ayuda a predecir la multirresistencia, que puede tener varios fenotipos.

A. Alquilantes

1. **Descripción general.** Los alquilantes constituyen un grupo diverso de compuestos químicos capaces de formar enlaces moleculares con ácidos nucleicos, proteínas y numerosas moléculas de bajo peso molecular. Los compuestos son electrófilos o generan electrófilos *in vivo* para producir moléculas polarizadas con regiones cargadas positivamente. Estas moléculas polarizadas pueden interactuar con regiones ricas en electrones de la mayoría de las moléculas celulares. El efecto citotóxico de los alquilantes parece relacionarse principalmente con la interacción entre los electrófilos y el ADN. Esta interacción puede producir reacciones de sustitución, de entrecruzamiento o de rotura o escisión de cadenas. El efecto neto de la interacción de los alquilantes con el ADN es la alteración de la información codificada en la molécula de ADN. Esta alteración produce la inhibición o la replicación inexacta del ADN, con la consiguiente mutación o muerte celular. Una implicación de la capacidad mutágena de los alquilantes es la posibilidad de que sean teratógenos y carcinógenos. Dado que interactúan con el ADN, el ARN y proteínas preformados, los alquilantes carecen de especificidad de fase (son independientes de la fase del ciclo) y al menos algunos son inespecíficos para el ciclo celular.

TABLA 33-1 Clasificación de los antineoplásicos clásicos y dirigidos contra dianas moleculares de utilidad clínica

Clase y tipo	Fármacos
Alquilantes	
Alquil sulfonato	Busulfano
Derivado de etilenimina	Tiotepa (trietilenotiofosforamida)
Sal metálica	Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
Mostaza nitrogenada	Bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, melfalán
Nitrosourea	Carmustina, lomustina, estreptozocina
Triazeno-imidazol-carboxamida	Dacarbazina, temozolamida
Antimetabolitos	
Antifolatos	Metotrexato, permetred, pralatrexato
Análogos de purinas	Cladribina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentistatina, tioguanina
Análogos de pirimidinas	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluxuridina, fluorouracilo, gemcitabina
Productos naturales	
Antibióticos	Bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina, mitoxantrona, valrubicina
Enzimas	Asparaginasa
Estabilizador de polímeros de microtúbulos	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel
Inhibidor de la mitosis	Eribulina, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina
Inhibidores de la topoisomerasa I	Irinotecán, topotecán
Inhibidores de la topoisomerasa II	Etopósido, tenipósido
Hormonas y antagonistas hormonales	
Andrógeno	Fluoximesterona y otros
Antagonista androgénico	Bicalutamida, flutamida, nilutamida
Inhibidor de la aromatasa	Aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, exemestano
Corticoesteroide	Dexametasona, prednisona
Estrógeno	Dietilestilbestrol
Antagonista de receptores de GNRH	Degarelix
Agonista LHRH	Goserelina, leuprolida, triptorelina
Inhibición de liberación de hormonas polipeptídicas	Octreotida
Progestágeno	Acetato de megestrol, acetado de medroxiprogesterona
Modulador selectivo de receptores estrogénicos (antagonista estrogénico)	Fulvestrant, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno
Análogo de la somatostatina	Octreotida
Hormonas tiroideas	Levotiroxina, liotironina
Dirigidos contra dianas moleculares	
Inhibidor de cinasas dependientes de ciclina	Flavopiridol

Moduladores de expresión génica	Retinoides, rexinoides, romidespsina
Toxina de receptor IL-2	Denileucina diftitox
Anticuerpo monoclonal	Alemtuzumab, cetuximab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, tositumomab con yodo-131
Inhibidor de mTOR cinasa	Everolimús, temsirolimús
Inhibidor de PARP1	Olaparib
Inhibidor de proteasomas	Bortezomib
Inhibidores de tirosina cinasa del repetor, inhibidores multicinasa	Dasatinib, erlotinib, gefitinib, mesilato de imatinib, lapatinib, midostaurina, pazopanib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib
Modificación de la expresión del receptor del ácido retinoico	Tretinoína (ácido todo-*trans*-retinoico)
Modificadores de la respuesta biológica	
Interferones	Interferón-α2a, interferón-α2b
Interleucinas	Aldesleucina (IL-2), oprelvecina, denileucina diftitox
Factores estimuladores eritroides y mieloides	Epoetina, filgrastim, sargramostim
Inmunomodulación inespecífica	Talidomida, lenalidomida
Vacuna (autóloga)	Sipuleucel T
Otros	
Inhibidores corticosuprarrenales	Mitotano
Bisfosfonatos	Pamidronato, ácido zoledrónico
Citoprotectores (antagonistas de especies reactivas)	Amifostina, dexrazoxano, mesna
Derivado de metilhidrazina	Procarbazina
Fotosensibilizantes	Porfímer
Reductores de trombocitos	Anagrelida
Sal	Trióxido de arsénico
Melanina sustituida	Altretamina (hexametilmelamina)
Urea sustituida	Hidroxicarbamida (hidroxiurea)

GNRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IL, interleucina; LHRH, hormona liberadora de lutropina; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; PARP, poli(ADP-ribosa) polimerasa.

2. Tipos de alquilantes

a. Mostazas nitrogenadas. Estos compuestos producen iones carbonio muy reactivos que reaccionan con zonas ricas en electrones de moléculas sensibles. Su grado de reactividad es variable, como el de mecloretamina, que es muy inestable en forma acuosa, a la ciclofosfamida, que debe activarse bioquímicamente en el hígado. La bendamustina, un derivado de la mecloretamina, contiene un anillo benzimidazol similar a las purinas, y se desconoce el mecanismo de acción exacto de este fármaco.

b. Derivados de la etilenimina. La trietilenotriofosforamida (tiotepa) es el único compuesto de este grupo que tiene un gran uso clínico. Los derivados de la etilenimina pueden realizar el mismo tipo de reacciones

que las mostazas nitrogenadas.

c. Alquil sulfonatos. El busulfán es el único compuesto clínicamente activo de este grupo. Parece interactuar más con grupos tioles celulares que con ácidos nucleicos.

d. Triazinas. Se cree que la dacarbazina y la temozolomida actúan principalmente como alquilantes del ADN.

e. Nitrosoureas. Las nitrosoureas sufren una activación espontánea y rápida en solución acuosa, para formar productos capaces de alquilación y carbamilación. De los alquilantes, son el único grupo que no presenta resistencia cruzada con otros alquilantes, son muy liposolubles y tienen efectos mielodepresores tardíos (6-8 semanas).

f. Sales metálicas. El cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino inhiben la síntesis de ADN probablemente a través de la formación de enlaces cruzados en la cadena de ADN y la formación de aductos de ADN. También reaccionan con el ADN mediante quelación o unión a la membrana celular.

B. Antimetabolitos

1. Descripción general. Los antimetabolitos son un grupo de compuestos de bajo peso molecular que ejercen su efecto gracias a su similitud estructural o funcional con metabolitos naturales que intervienen en la síntesis de ácidos nucleicos. Puesto que la célula los confunde con metabolitos normales, inhiben enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de los ácidos nucleicos, o se incorporan en el ácido nucleico y producen códigos incorrectos. Ambos mecanismos provocan la inhibición de la síntesis de ADN y, finalmente, la muerte celular. Debido al efecto principal sobre la síntesis del ADN, los antimetabolitos son más activos en las células que están en crecimiento activo y son muy específicos para fases del ciclo celular.

2. Tipos de antimetabolitos

a. Análogos del ácido fólico. El metotrexato, el primero de los miembros de este grupo y, hasta hace poco, el único de uso clínico generalizado, inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. Esta inhibición bloquea la producción de N-metilenotetrahidrofolato reducido, la coenzima de la síntesis del ácido timidílico. También resultan afectados otros procesos metabólicos en los que existe transferencia de unidades de un carbono, pero probablemente tienen menos importancia en la acción citotóxica del metotrexato. El pemetrexed es un antifolato basado en la pirrolopirimidina dirigido a múltiples dianas que, cuando es poliglutamado, inhibe la dihidrofolato reductasa, la timidilato sintetasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa. El pralatrexato es un análogo del folato que inhibe de forma competitiva la dihidrofolato reductasa. También es un inhibidor de la poliglutaminación mediante la folilpoliglutamilsintetasa.

b. Análogos de las pirimidinas. Estos compuestos inhiben enzimas esenciales necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos, y pueden llegar a incorporarse en el ADN y el ARN.

c. Análogos de las purinas. El lugar de acción específico de los análogos de las purinas está menos definido que el de la mayoría de los análogos de las pirimidinas, aunque se ha demostrado que interfieren en las interconversiones de purinas normales y, por tanto, en la síntesis de ADN y ARN. Algunos de los análogos también se incorporan a los ácidos nucleicos. La pentostatina, un inhibidor de la adenosina desaminasa, aumenta la concentración intracelular de los trifosfatos de desoxiadenosina en las células linfoides e inhibe la síntesis de ADN, probablemente bloqueando la ribonucleótido reductasa. Entre las alteraciones metabólicas se encuentra la depleción de nicotinamida adenina dinucleótido, que puede causar la muerte celular. La cladribina se acumula en las células en forma de trifosfato, se incorpora al ADN e inhibe las enzimas de reparación de ADN y la síntesis de ARN. Al igual que sucede con la pentostatina, también disminuyen los valores de nicotinamida adenina dinucleótido. La fludarabina es un análogo de las purinas que causa la inhibición de la ADN polimerasa α, la ribonucleótido reductasa y la ADN primasa, por lo que se inhibe la síntesis de ADN, aunque se desconoce el mecanismo principal.

C. Productos naturales

1. Descripción general. Los productos naturales se agrupan juntos, no en función de la actividad, sino porque derivan de fuentes naturales. Los fármacos con utilidad clínica comprenden productos de plantas, productos de fermentación de varias especies del hongo *Streptomyces* y productos bacterianos.

2. Tipos de productos naturales

a. Inhibidores de la mitosis. La vincristina, la vinblastina y sus derivados semisintéticos vindesina y vinorelbina se extraen de la planta vincapervinca *(Catharanthus roseus),* una especie de mirto. Parece que actúan principalmente a través de su efecto sobre la proteína microtubular, con la consiguiente detención en metafase e inhibición de la mitosis. La ixabepilona es un análogo de la epotilona B (producida por la mixobacteria *Sorangium cellulosum*) que se une a subunidades de β-tubulina sobre los microtúbulos, produce la inhibición de la dinámica de los mismos y bloquea la célula en mitosis, lo que causa la muerte celular.

b. Derivados de *Podophyllum* El etopósido y el tenipósido, podofilotoxinas semisintéticas derivadas de la raíz de la planta de podófilo (Mayapple) *(Podophyllum peltatum)*, forman un complejo con la topoisomerasa II, una enzima necesaria para completar la replicación del ADN. Esta interacción produce la rotura de las cadenas de ADN y la detención de las células al final de la fases S y al principio de la fase G2 del ciclo celular.

c. Camptotecinas. Estos fármacos son análogos de la camptotecina, un derivado del árbol chino *Camptotheca accuminata*. El objetivo principal de los dos fármacos clínicamente activos, el irinotecán y el topotecán, es la ADN topoisomerasa I.

d. Antibióticos. Los antibióticos antitumorales constituyen un grupo de

compuestos antimicrobianos relacionados producidos por especies de *Streptomyces* en cultivo. Su citotoxicidad, que limita su utilidad antimicrobiana, ha demostrado ser de gran eficacia en el tratamiento de numerosas neoplasias malignas. Todos los antibióticos de utilidad clínica afectan a la función y la síntesis de los ácidos nucleicos.

(1) La **dactinomicina,** las **antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina)** y la **antracenodiona mitoxantrona** causan la escisión del ADN dependiente de la topoisomerasa II, y se intercalan en la doble hélice del ADN.

(2) Las **bleomicinas** provocan la escisión de la cadena de ADN. Se cree que la fragmentación resultante es la causa de la actividad citotóxica del fármaco.

(3) La **mitomicina** produce entrecruzamientos entre cadenas complementarias de ADN que alteran la replicación.

e. Enzimas. La asparaginasa, el único ejemplo de este tipo de fármacos, cataliza la hidrólisis de la asparagina para dar ácido aspártico y amoníaco, y priva a determinadas células neoplásicas de un aminoácido esencial para su supervivencia.

D. Hormonas y antagonistas hormonales

1. **Descripción general.** Las hormonas y los antagonistas hormonales clínicamente activos contra el cáncer son: estrógenos, progestágenos, andrógenos, corticoesteroides y sus derivados sintéticos, compuestos sintéticos no esteroideos con actividad esteroidea o antagonista de esteroides, inhibidores de la aromatasa, análogos hipotalámicos-hipofisarios y hormonas tiroideas. Cada fármaco tiene diversos efectos. En algunos, el fármaco actúa como mediador directamente en la célula por la unión a receptores citoplasmáticos específicos, o por la inhibición o estimulación de la producción o la acción de las hormonas. Estos fármacos también pueden actuar estimulando o inhibiendo factores de crecimiento autocrinos y paracrinos naturales (p. ej., factor de crecimiento epidérmico, factores transformadores del crecimiento [TGF, *transforming growth factor*] α y β). Las funciones relativas de las diversas acciones de las hormonas y de los antagonistas hormonales sólo se conocen de forma parcial, y probablemente varían según los tipos tumorales. Para moduladores selectivos de receptores estrogénicos como el tamoxifeno, que al unirse al receptor estrogénico, controla finalmente la región promotora de genes que afecta al crecimiento celular, existe un gran número de factores de modulación, entre ellos algunas proteínas que interactúan con el receptor y factores de activación de la transcripción, así como numerosos elementos de respuesta. Otros efectos están mediados a través de efectos indirectos sobre el hipotálamo y sus hormonas reguladoras de la adenohipófisis. La vía final común en la mayoría de los casos parece conducir a la célula neoplásica, que conserva cierta sensibilidad al control hormonal directo o indirecto de su crecimiento. Una excepción a este mecanismo es el efecto de los corticoesteroides sobre las leucemias y los linfomas, en los que los esteroides parecen tener efectos

líticos directos sobre células linfoides anómalas que tienen gran cantidad de receptores de glucocorticoides.

2. Tipos de hormonas y antagonistas hormonales

a. Los **andrógenos** pueden ejercer su efecto antineoplásico alterando la función hipofisaria o afectando directamente a la célula neoplásica.

b. Los **antiandrógenos** inhiben la unión nuclear androgénica.

c. Los **corticoesteroides** causan la lisis de tumores linfoides que tienen abundantes receptores citoplásmicos específicos y pueden tener también otros efectos indirectos.

d. Los **estrógenos** inhiben la producción de testosterona (a través del hipotálamo) en los hombres, y alteran la respuesta de las células del cáncer de mama a la prolactina.

e. Los **progestágenos** parecen actuar directamente en los receptores de las células neoplásicas para promover la diferenciación.

f. Los **moduladores selectivos de receptores estrogénicos** (que actúan como antagonistas estrogénicos) compiten con los estrógenos por la unión sobre la proteína del receptor estrogénico del citosol en las células neoplásicas. El complejo receptor/hormona controla finalmente la región promotora de los genes que afectan al crecimiento celular.

g. Los **inhibidores de la aromatasa** son inhibidores no esteroideos de la aromatización de andrógenos a estrógenos. La aminoglutetimida es relativamente no selectiva, y tiene numerosos lugares bioquímicos de inhibición de la esteroidogénesis. Su uso necesita la reposición corticoesteroide. Por el contrario, los inhibidores de la aromatasa selectivos (como el anastrozol o el letrozol) bloquean principalmente la conversión de androstenodiona generada en las suprarrenales en estrona por la aromatasa en los tejidos periféricos, sin inhibición de la progesterona ni síntesis de corticoesteroides.

h. Los **análogos de hormonas hipotalámicas,** como la leuprolida o la goserelina (agonistas de la hormona liberadora de lutropina), pueden inhibir la lutropina (LH, *luteinizing hormone*) y la folitropina (FSH, *follicle-stimulating hormone*; tras estimulación inicial), y la producción de testosterona o estrógenos por las gónadas.

i. Las **hormonas tiroideas** inhiben la liberación de tirotropina, con lo que inhiben el crecimiento de tumores tiroideos bien diferenciados.

E. Fármacos dirigidos contra dianas moleculares

1. Generalidades. Esta clasificación es relativamente reciente en oncología, y ha sido posible gracias a la maduración de los conocimientos sobre los fenómenos moleculares responsables de la aparición del cáncer. La comprensión de los cambios genéticos en la célula neoplásica, los fenómenos moleculares posteriores que aparecen como consecuencia, y los mecanismos por los que estos fenómenos regulan el crecimiento y la muerte celular, ha dado lugar a un gran número de posibilidades para el control del avance del cáncer.

2. Inhibidores de la tirosina cinasa y la multicinasa. El primer ejemplo clínico

de ello fue el mesilato de imatinib, un inhibidor de la transducción de señales que inactiva la tirosina cinasa, producto de fusión constitutivamente activo que procede del cromosoma Filadelfia (Ph) que se encuentra en la LMC, Bcr-Abl, así como la cinasa c-Kit, que se sobreexpresa en tumores del estroma gastrointestinal. En la actualidad, existe un gran número de pequeños inhibidores moleculares de la actividad cinasa intracelular (moléculas de receptores y no receptores) de uso clínico, con eficacia clínica demostrada en el cáncer de mama, el cáncer de colon, el carcinoma de células renales, el cáncer de pulmón, el cáncer de páncreas y el hepatoma.

3. Los **anticuerpos monoclonales** han aparecido durante los últimos 10 a 15 años como complementos útiles del arsenal terapéutico del oncó-logo. Estos fármacos pueden dirigirse a los factores de crecimiento o a sus receptores, se obtienen a partir de anticuerpos murinos, es posible que tengan diversos niveles de humanización (quimerismo), y pueden ser no conjugados (alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, ofatumumab, rituximab, trastuzumab) o bien conjugados con radionúclidos (ibritumomab tiuxetán, tositumomab) u otro elemento tóxico (gemtuzumab)..
4. **Otros fármacos.** Existen otros fármacos que afectan a la actividad nuclear, como la unión del ácido todo-*trans*-retinoico con proteínas citoplasmáticas, que a su vez interactúan con receptores nucleares del ácico retinoico (RAR, *retinoic acid receptors*) que alteran la expresión de genes que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares; inhiben los proteosomas, que intervienen en la degradación de las proteínas, y desempeñan un papel esencial en la regulación de las proteínas intracelulares y las consiguientes vías de transducción de señales celulares y homeostasis celular, o alteran otras vías esenciales.

F. Otros

Se enumeran en la tabla 33-1, y en el apartado III se describen los fármacos específicos.

II. ANTINEOPLÁSICOS, FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES DE UTILIDAD CLÍNICA

En el apartado III de este capítulo se ofrece un resumen en orden alfabético que contiene una descripción de los antineoplásicos, los fármacos biológicos y los fármacos dirigidos contra dianas moleculares de utilidad clínica reconocida. Cada uno de ellos se enumera según su denominación común. Se proporciona también una descripción breve del mecanismo de acción probable, los usos clínicos, las dosis y las pautas recomendadas, las precauciones y los efectos secundarios.

A. Dosis recomendadas: PRECAUCIÓN

Aunque se han realizado los mayores esfuerzos para asegurarse de que las dosis y las pautas farmacológicas proporcionadas a continuación son exactas y coinciden con las de referencia publicadas, se aconseja al lector que compruebe el prospecto del producto incluido en el envase de cada fármaco autorizado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Para los fármacos cuyo uso general aún no se ha autorizado, deben emplearse las directrices de los protocolos activos y de la

bibliografía actual para comprobar las dosis recomendadas, las contraindicaciones y las precauciones, así como para revisar los posibles efectos secundarios.

B. Selección y designación de la dosis

Las dosis se proporcionan utilizando como base el área de superficie corporal (en metros cuadrados) para casi todos los fármacos enumerados. Las dosis de la bibliografía para los adultos, que se expresan a partir del peso, se han convertido multiplicando la dosis en miligramos por kilogramo (mg/kg) por 37, para proporcionar la dosis en miligramos por metro cuadrado (mg/m^2). Las dosis basadas en el peso, que se han tomado de la bibliografía pediátrica, se han convertido usando un factor de 25. Debido a que numerosos fármacos se administran en combinación con otros, también pueden estar indicadas las dosis usadas con mayor frecuencia en combinaciones utilizadas con frecuencia. Estos datos no deben utilizarse como única fuente de información para cualquiera de los fármacos, sino más bien como guía para confirmar y comparar intervalos y pautas de dosificación, así como para identificar posibles problemas. En algunos fármacos, el método del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) para calcular la dosis parece ser el más fiable para determinar la dosis más exacta y al equilibrio entre eficacia y toxicidad; cuando esa es la referencia habitual, se utiliza la dosis del AUC.

C. Efectos secundarios del fármaco: designación de frecuencia

A continuación, se indica el modo de designación de la frecuencia de los efectos secundarios adversos (la probabilidad de aparición es igual al porcentaje de pacientes que cabe esperar que presente el efecto secundario):

- Universal o prácticamente siempre (90-100 %).
- Frecuente o habitual (15-90 %).
- Esporádico (5-15 %).
- Inusual o poco frecuente (1-5 %).
- Muy poco frecuente (< 1 %)

Estas designaciones son únicamente orientaciones, y la probabilidad de que aparezca un efecto secundario en cada paciente depende de su estado físico (incluyendo las afecciones concurrentes), la anamnesis terapéutica, las dosis, pautas y vías de administración del fármaco, así como otros tratamientos simultáneos.

D. Modificación de la dosis

1. **Filosofía.** La dosis y la pauta óptimas de un fármaco son las que proporcionan el máximo beneficio con unos efectos secundarios tolerables. La mayoría de los antineoplásicos clásicos (y algunos de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares) tienen una curva dosis-respuesta pronunciada; por tanto, si no se detectan efectos secundarios, como norma, debe administrarse una dosis mayor (aumento de la dosis) de la mayoría de los antineoplásicos clásicos para obtener el mejor beneficio terapéutico posible. Sin embargo, si los efectos secundarios son importantes, la vida del paciente puede verse amenazada o el paciente puede decidir que el tratamiento es peor que la enfermedad y rechazarlo. Los efectos secundarios que el paciente y el médico están dispuestos a tolerar dependerán de la probabilidad de que un

tratamiento más intensivo proporcione una diferencia terapéutica importante (p. ej., curación frente a no curación), así como de la tolerancia física y psicológica del paciente ante los efectos adversos.

El esquema general de graduación de todos los efectos secundarios es el siguiente:

- 0: Ninguno.
- 1: Leves.
- 2: Moderados.
- 3: Graves.
- 4: Con riesgo para la vida.

2. Pautas o directrices

a. Efectos secundarios no hematológicos

(1) Efectos inmediatos. Los efectos secundarios farmacológicos inmediatos que se limitan a 1 o 2 días, y que no son acumulativos, no suelen considerarse motivo para modificar la dosis, salvo que sean de grado 3 o 4, es decir, graves o con riesgo para la vida. (Para los efectos secundarios concretos, pueden consultarse los Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, disponibles en línea en la dirección http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. En ocasiones, está justificado repetir una dosis que causó náuseas y vómitos que no respondieron al tratamiento, una temperatura superior a 40 °C o una reacción inmediata a la infusión, pero para la mayoría de los efectos secundarios de grados 3 o 4, las dosis siguientes deben reducirse un 25 % a un 50 %, si se cree que el efecto secundario está relacionado con la dosis. Si los efectos farmacológicos inmediatos (p. ej., parestesias importantes o alteraciones de la función renal o hepática) duran más de 48 h, las dosis posteriores deben reducirse un 35 % a un 50 %.

La recidiva de los efectos secundarios de grado 3 o 4 con las dosis reducidas sería una indicación para reducir otro 25 % a 50 % la dosis o para interrumpir totalmente la administración del fármaco. Los efectos secundarios no relacionados con la dosis, como la anafilaxia, son una indicación para interrumpir la administración del fármaco que los causa. Los grados inferiores de hipersensibilidad se suelen poder abordar eficazmente aumentando la dosis de fármacos protectores (como dexametasona o difenhidramina), con desensibilización (p. ej., carboplatino) o lentificando la velocidad de infusión (p. ej., ritu ximab). Con algunos fármacos biológicos, como el trastuzumab, los efectos fisiológicos que parecen reacciones de hipersensibilidad inmunitaria probablemente están relacionados con la liberación de citocinas, aparecen sobre todo en la primera o la segunda infusión, y disminuyen al continuar el tratamiento.

(2) Efectos crónicos. Los efectos secundarios crónicos o acumulativos, como las alteraciones de la función pulmonar con la bleomicina o la

disminución de la función cardíaca con la doxorubicina, constituyen casi siempre una indicación para interrumpir la administración del fármaco responsable. La neurotoxicidad crónica o acumulativa debida a vincristina, cisplatino, paclitaxel u otros fármacos, puede no necesitar una modificación, reducción o interrupción de la dosis, dependiendo de la gravedad de la disfunción neurológica producida y de la capacidad del paciente para tolerarla.

b. Efectos secundarios hematológicos. El grado de mielosupresión y el riesgo asociado de infección y hemorragia aceptables dependen del cáncer, de la duración de la mielosupresión, de los objetivos del tratamiento y del estado general del paciente en cuestión. Además, hay que tener en cuenta el beneficio relativo de un tratamiento más o menos agresivo. Por ejemplo, es improbable que la leucemia no linfocítica aguda remita, a no ser que se administre el tratamiento suficiente como para producir una pancitopenia intensa durante un período de al menos 1 semana. Puesto que el beneficio es escaso con un tratamiento inferior, la leucocitopenia y la trombocitopenia de grado 4 son efectos secundarios aceptables en este caso. La mielosupresión de grado 4 también resulta aceptable cuando el objetivo es la curación de un cáncer que no afecta a la médula ósea, como ocurre con el carcinoma testicular. Por otro lado, en el cáncer de mama se observan respuestas con tratamientos menos agresivos, y la pancitopenia prolongada puede no ser aceptable, sobre todo si se está usando la quimioterapia de forma paliativa o como tratamiento complementario en el que la proporción de pacientes en quienes se espera un beneficio de la quimioterapia es relativamente pequeña, y los efectos secundarios excesivos pueden plantear un riesgo inasumible.

Teniendo en cuenta estas advertencias, los esquemas de modificación de las dosis que se muestran en las tablas 33-2 y 33-3 pueden servir de orientación para realizar cambios razonables en las dosis de los fármacos cuyo principal efecto secundario es la mielosupresión. Se proporcionan esquemas independientes para los fármacos que provocan una mielosupresión relativamente breve y para los que producen una mielosupresión más prolongada, como es el caso de las nitrosoureas.

c. Dosis en el paciente obeso. En general, los pacientes con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de 25-29,9) y con obesidad (IMC de 30-34,9) deben tratarse con dosis completas de quimioterapia, calculadas según el área de superficie corporal, determinada a partir del peso real. No está claro si puede aplicarse la misma norma a los pacientes muy obesos (IMC de 35-39,9) o con obesidad extrema (IMC > 40), ya que no se dispone de datos suficientes. Muchos médicos limitarán la dosis, utilizando un peso máximo basado en un IMC de 35 (peso de tratamiento máximo [kg] = 35 × [altura (m)]^2).

TABLA 33-2 Modificaciones de las dosis para fármacos que causan mielosupresión con un nadir en menos de 3 semanas

Grado de mielosupresión	RAN/µl el día del tratamiento programado†		Trombocitos/µl el día del tratamiento programado	Dosis como porcentaje de la tanda inmediatamente anterior
Mínima	≥1 500 (≥3 500)	*y*	≥100 000	100
Leve	1 200-1 500 (3 000- 3500)	*o*	75 000-100 000	75
Moderada	1 000-2 000 (2 500-3 000)	*o*	50 000-75 000	50
Grave	<1 000 (<2 500)	*o*	<50 000	0 (retraso 1 semana)

RAN, recuento absoluto de neutrófilos.
Si el nadir del RAN es <1 000/µl y se asocia a fiebre de >38,3 °C, o el nadir de las trombocitos es <40 000/µl, se disminuirá la dosis un 25 % en los siguientes ciclos. Si la dosis ya ha sido reducida según el RAN o el recuento de trombocitos el día del tratamiento como indica esta tabla, no se reducirá más debido al recuento mínimo.
†El RAN es el parámetro de elección, si se dispone de él. Si los recuentos están aumentando al final de la tanda terapéutica, suele ser adecuado retrasar 1 semana y, a continuación, tratar según el esquema de modificación de dosis que aquí se muestra.

III. DATOS PARA LOS ANTINEOPLÁSICOS, FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES DE UTILIDAD CLÍNICA

Nota: Aunque se han realizado todos los esfuerzos posibles para confirmar que las dosis y pautas farmacológicas recogidas a continuación son exactas y coinciden con las referencias publicadas, se aconseja comprobar el prospecto informativo incluido en el envase de cada fármaco autorizado por la FDA, y consultar las directrices de la FDA-National Cancer Institute para los fármacos no autorizados todavía para uso general con objeto de verificar las dosis recomendadas, las contraindicaciones y las precauciones.

TABLA 33-3 Modificaciones de las dosis para fármacos* que causan mielosupresión con un nadir a las 3 semanas o posteriormente

Tiempo	RAN/μl		Trombocitos/μl	Dosis como porcentaje de la tanda inmediatamente anterior
I. El día del tratamiento programado†	≥1 800 (≥3 500)	*y*	≥100 000	Dosis modificada sólo por el nadir
	<1 800 (<3 500)	*o*	<100 000	0‡
II. En el último nadir (valor mínimo)	>750	*y*	>75 000	100
	500-750	*o*	40 000-75 000	75
	<500	*o*	<40 000	50
III. Tras retraso de 2 semanas	≥1 800 (≥3 500)	*y*	≥100 000	Dosis modificada sólo por el nadir
	1 200-1 800 (2 500-3 500)	*o*	75 000-100 000	75
	<1 200	*o*	<75 000	Continuar hasta suspender

RAN, recuento absoluto de neutrófilos.
* Nitrosoureas u otros fármacos con nadir prolongado.
† El RAN es el parámetro que se prefiere utilizar.
‡ Suspender tratamiento y repetir el recuento a las 2 semanas. A las 2 semanas, tratar según la menor dosis indicada por el apartado del nadir (II) o del retraso (III) de la tabla.

Los fármacos que todavía no han sido autorizados por la FDA pueden incluirse porque han demostrado una eficacia preliminar en estudios clínicos o porque están investigándose en la actualidad y, hasta el momento, han mostrado perspectivas alentadoras. Cuando se establezcan con mayor solidez la eficacia y los efectos secundarios de dichos fármacos, se espera que algunos sean autorizados por la FDA para uso general, mientras que otros seguirán investigándose o se excluirán de sucesivas fases de estudio.

PERFILES FARMACOLÓGICOS ALDESLEUCINA

Otros nombres. Interleucina 2 (IL-2).

Mecanismo de acción. La aldesleucina estimula la mitogénesis de los linfocitos T, los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y los linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK, *lymphokine-activated killer*); aumenta la citotoxicidad de los linfocitos NK y LAK; induce el interferón administrado semanalmente s.c..

Indicaciones principales

1. Carcinoma de células renales.
2. Melanoma.

Dosis y pautas habituales. Se ha utilizado un gran número de dosis y vías de administración (i.v. o s.c.). En cualquiera de las pautas, el tratamiento puede interrumpirse prematuramente por síntomas generales graves, o por efectos secundarios cardiovasculares, renales, hepáticos, neurológicos, pulmonares o hematológicos.

1. 600 000 UI/kg (22×10^6 UI/m^2) en infusión i.v. de 15 min cada 8 h, hasta 14

dosis los días 1 a 5. Se repetirá los días 15 a 19. La tanda se repite en 6 a 12 semanas si la enfermedad permanece estable o responde al tratamiento. Esta pauta es la que se ha experimentado en mayor medida y suele ser la recomendada.

2. 18×10^6 UI/m^2 cada 24 h en forma de infusión i.v. continua, a diario hasta durante 5 días. Se repite a las 4 semanas. La tanda se repite en 4 a 6 semanas si la enfermedad se mantiene estable o responde al tratamiento.

3. 22×10^6 UI/m^2 en forma de infusión durante 15 min durante 5 días consecutivos, en 2 semanas sucesivas. Se repite cada 3 a 6 semanas, según la tolerancia. En algunas pautas, va precedida por 3 días con una dosis única de ciclofosfamida en dosis baja, en inyección i.v. rápida de 350 mg/m^2.

Para las pautas 1 y 2 es necesario que el paciente esté hospitalizado. La pauta 3 puede administrarse en un entorno extrahospitalario, pero puede necesitar varias horas de observación tras el tratamiento. No suelen recomendarse pautas con dosis inferiores ni la administración subcutánea.

Precauciones especiales. Hay que controlar rigurosamente a los pacientes tras el tratamiento, sea cual sea la pauta de dosificación utilizada. En las pautas ambulatorias, debe observarse el estado cardiovascular de los pacientes hasta durante 5 h, sobre todo tras las primeras dosis. Con dosis superiores, puede producirse un síndrome de extravasación capilar, con hipotensión, edema pulmonar, infarto de miocardio, arritmias, hiperazoemia y alteraciones del estado psíquico. La administración de dopamina (1-5 [μg/kg]/min) a los pacientes con síndrome de extravasación capilar, antes de que aparezca hipotensión, puede ayudar a mantener la perfusión orgánica y, por tanto, a conservar la diuresis. Deben controlarse rigurosamente el peso y la diuresis. Si no se mantiene la perfusión orgánica y la presión arterial, puede estar indicado aumentar la dosis de dopamina a 6 a 10 (μg/kg)/min o añadir clorhidrato de fenilefrina (1-5 [μg/kg]/min) a la dopamina en dosis baja. Para tratar la hipovolemia, se recomienda la administración de líquidos i.v., ya sean coloides o cristaloides. La corrección de la hipovolemia puede necesitar grandes volúmenes de líquidos intravenosos, aunque hay que tener precaución, porque la administración de líquidos sin límites puede empeorar problemas asociados a la formación de edema o la aparición de derrames.

El uso prolongado de vasopresores, en monoterapia o en politerapia, en dosis relativamente elevadas puede asociarse a alteraciones del ritmo cardíaco. Pueden requerirse intubación y los cuidados intensivos.

Efectos secundarios. Todos dependen de la dosis.

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son poco frecuentes con dosis bajas; habituales, aunque en escasas ocasiones graves, con dosis superiores. Es frecuente la anemia que requiere transfusión si se administran dosis mayores; con estas dosis también es frecuente la trombocitopenia.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales:*

a. Son frecuentes la anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea.

b. Son habituales las alteraciones transitorias de la función hepática, entre ellas la hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia, así como el aumento del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo parcial de tromboplastina

(TPT).

c. La perforación de colon es muy poco frecuente.

3. *Efectos mucocutáneos.* La mucositis puede ser esporádica o frecuente. La alopecia es inusual y el exantema eritematoso pruriginoso es frecuente.

4. *Efectos cardiovasculares:*

a. Las arritmias son frecuentes y están relacionadas con la dosis.

b. La hipotensión está relacionada con la dosis, pero en ocasiones se observa con las pautas que usan menores dosis.

c. La lesión miocárdica se observa principalmente con las pautas con mayores dosis.

d. El edema pulmonar por síndrome de extravasación capilar es frecuente en las pautas con dosis intensivas.

e. El aumento de peso es habitual debido a edema, sobre todo en pautas con dosis más intensivas.

5. *Efectos neuropsiquiátricos:*

a. Son frecuentes las alteraciones del estado psíquico, cuya gravedad está relacionada con la dosis.

b. El mareo y el síncope son habituales.

c. La visión borrosa y otras alteraciones visuales aparecen en ocasiones.

d. Las crisis convulsivas son poco o muy poco frecuentes con pautas con dosis bajas.

6. *Alteración de la función renal.* Es frecuente, pero reversible. Las alteraciones analíticas más habituales son el aumento de los valores de creatinina, la hipomagnesemia, la acidosis, la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hipopotasemia, la hipouricemia y la hipoalbuminemia.

7. *Fiebre.* Con o sin escalofríos, la fiebre es habitual y puede ser elevada.

8. *Infección bacteriana.* Esporádica. Probablemente se relacione con un defecto quimiotáctico inducido en los granulocitos.

9. *Mialgias y artralgias.* De esporádicas a frecuentes.

10. *Malestar y cansancio.* Frecuentes y relacionados con la dosis.

Profilaxis de los efectos secundarios inmediatos

1. Paracetamol, 650 mg v.o. antes del tratamiento y cada 6 h, una o dos dosis en los pacientes ambulatorios tratados con IL-2; cada 6 h durante tres dosis en las pautas con IL-2 en régimen de ingreso hospitalario.

2. Cimetidina, 800 mg v.o., u otro antagonista de receptores histamínicos H_2 antes del tratamiento y a diario mientras dura el tratamiento.

3. Antieméticos: granisetrón, ondansetrón u otros antagonistas de $5H_3$; pueden usarse la metoclopramida y la proclorperazina. No debe utilizarse la dexametasona.

4. Petidina, 25 a 50 mg i.v. cuando aparecen escalofríos tras la primera dosis. En las dosis siguientes, 50 mg de petidina v.o. 1,5 h antes del inicio previsto de los escalofríos, según el primer tratamiento.

5. La hidromorfona, 0,5 mg a 1 mg i.v. puede sustituir a la petidina en pacientes con escasa tolerancia a esta última.

6. Difenoxilato con atropina, un comprimido hasta seis veces al día para la

diarrea.

7. Hidroxizina, 25 mg a 50 mg cada 6 h para el prurito.

ALEMTUZUMAB

Mecanismo de acción. El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino y humano) dirigido contra el antígeno CD-32 que se encuentra en la superficie del 95 % de los linfocitos B y T. También se expresa en otras células sanas de la sangre periférica y la médula ósea, así como en otras células somáticas. En la citotoxicidad celular interviene la lisis mediada por el complemento, la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo y la inducción de la apoptosis.

Indicaciones principales

1. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B.
2. Afecciones no neoplásicas y enfermedad de injerto contra huésped.

Dosis y pautas habituales (sólo en afecciones neoplásicas)

1. Inicio: 3 mg/día en forma de infusión intravenosa durante 2 h.
2. Aumento: cuando los efectos secundarios relacionados con la infusión son de grado inferior a 2, la dosis se aumenta a 10 mg/día en infusión intravenosa de 2 h. Cuando se tolera la dosis de 10 mg, se inicia el tratamiento de mantenimiento.
3. Mantenimiento: 30 mg en forma de infusión intravenosa durante 2 h tres veces a la semana (a días alternos) durante 12 semanas.

Los episodios relacionados con la infusión (v. a continuación) se atenúan si antes se administra tratamiento con antihistamínicos, paracetamol y antieméticos, así como con un aumento incremental de la dosis.

Precauciones especiales. No debe administrarse como dosis en bolo. No deben administrarse dosis únicas de más de 30 mg ni dosis acumulativas de más de 90 mg/semana. Si el tratamiento se interrumpe durante 7 días o más, se necesita la dosis inicial y la pauta de aumento para prevenir los efectos secundarios. El alemtuzumab está contraindicado en los pacientes con infecciones sistémicas activas, inmunodeficiencia o hipersensibilidad de tipo I diagnosticada o reacciones anafilácticas al fármaco o a alguno de sus componentes. Existe riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B u otros virus.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La linfocitopenia es universal. La neutrocitopenia, la anemia y la trombocitopenia son frecuentes, y suelen ser graves (grado 3) o muy graves. En el 10 % al 15 % de los pacientes, se observan infecciones oportunistas y otras, entre ellas neumonía y sepsis. Son frecuentes la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmunitarias (1-2 %). La pancitopenia y la hipoplasia de la médula ósea son poco frecuentes, pero pueden necesitar la interrupción permanente del tratamiento. Debido a la elevada incidencia de infecciones oportunistas, se recomienda la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* e infecciones por virus del herpes durante al menos 2 meses tras completar el tratamiento.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes; la diarrea, el dolor abdominal y la dispepsia son esporádicos.

3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente observar la aparición de exantema, urticaria, prurito y aumento de la sudoración. La estomatitis es esporádica.
4. *Episodios relacionados con la infusión.* Son frecuentes los escalofríos, la fiebre, las náuseas y vómitos, y el exantema (incluida la urticaria). La disnea, la hipotensión, el broncoespasmo, la cefalea, el prurito y la diarrea se observan de forma esporádica. El angioedema es poco frecuente.
5. *Otros efectos:*
   a. Respiratorios: son frecuentes la disnea, la tos y la bronquitis. En ocasiones, puede observarse neumonía, faringitis, broncoespasmo y rinitis.
   b. Cardiovasculares: la hipotensión es frecuente mientras que la hipertensión es esporádica. En ocasiones, puede producirse taquicardia y taquicardia supraventricular, pero no suelen ser graves. El síncope es poco frecuente.
   c. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad al alemtuzumab (2 %) y de hipersensibilidad a otros anticuerpos monoclonales.
   d. Neuropsiquiátricos: en ocasiones, se producen insomnio, depresión y somnolencia. También son esporádicos la cefalea, las disestesias, el mareo y el temblor.
   e. Infecciones: con poca o muy poca frecuencia se produce una reactivación del virus de la hepatitis B u otros virus.

ALITRETINOÍNA

Otros nombres. Ácido 9-cis-retinoico.

Mecanismo de acción. La alitretinoína se une a proteínas citoplasmáticas fijadoras del ácido retinoico y, a continuación, es transportada al núcleo, donde interactúa con RAR nucleares, que afectan a la expresión de los genes que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares.

Indicación principal. Sarcoma de Kaposi cutáneo asociado con sida.

Dosis y pautas habituales. Se aplica una cantidad suficiente de gel (0,1 %) como para cubrir la lesión con una capa generosa dos a cuatro veces al día, dependiendo de la tolerancia individual de la lesión. Se deja secar durante un plazo de 3 min a 5 min antes de cubrirse.

Precauciones especiales. Se aconseja a las mujeres que eviten el embarazo debido al posible riesgo para el feto. Se reducirá al mínimo la exposición a los rayos ultravioleta del sol o de lámparas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Ninguno.
3. *Efectos mucocutáneos.* Son frecuentes las reacciones cutáneas con eritema, descamación, irritación, enrojecimiento, exantema u otras dermatitis. En ocasiones, pueden aparecer prurito, dermatitis exfoliativa, u otras lesiones cutáneas erosivas o drenantes.
4. *Otros efectos:*
   a. Son frecuentes los síntomas neurológicos de dolor o quemazón.
   b. En ocasiones se observa edema.

ALTRETAMINA

Otros nombres. Hexametilmelamina.

Mecanismo de acción. Desconocido. Aunque se parece desde el punto de vista estructural a la trietilenomelamina, un alquilante conocido, tiene algunas características de los antimetabolitos.

Indicación principal. Carcinoma de ovario persistente o recurrente tras el tratamiento de primera línea.

Dosis y pautas habituales

1. 260 (mg/m^2)/día v.o. en tres o cuatro dosis fraccionadas, tras las comidas y al acostarse, durante 14 a 21 días cada 4 semanas cuando se utiliza como monoterapia.
2. 150 (mg/m^2)/día a 200 (mg/m^2)/día v.o. en tres o cuatro dosis fraccionadas, durante 2 de 3 o 4 semanas, cuando se usa en politerapia.

Precauciones especiales. La administración simultánea de altretamina y antidepresivos del grupo de los inhibidores de la monoaminooxidasa puede causar hipotensión ortostática grave. La administración de cimetidina puede aumentar los efectos secundarios.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia y la trombocitopenia limitantes de la dosis son poco frecuentes, aunque sí lo son en menor grado. La anemia es frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Aproximadamente el 30 % de los pacientes sufren náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales leves o moderados, que casi nunca son intensos. La diarrea es ocasional. Puede aparecer tolerancia.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia, el exantema cutáneo y el prurito son poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Son frecuentes las neuropatías periféricas sensitivas, que pueden mejorar con la administración de piridoxina, aunque puede resultar afectada la respuesta tumoral.
   - **b.** Con la pauta intermitente recomendada, no son frecuentes los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), como la agitación, la confusión, las alucinaciones, la depresión y los síntomas seudoparkinsonianos.
   - **c.** En ocasiones se produce una disminución de la función renal.
   - **d.** El aumento de la concentración de fosfatasa alcalina es esporádico.

AMIFOSTINA

Mecanismo de acción. El profármaco amifostina es desfosforilado para dar un metabolito activo sin tiol que puede reducir los efectos tóxicos del cisplatino. Se cree que la actividad diferencial entre el tejido canceroso y el tejido sano está relacionada con la mayor actividad capilar de la fosfatasa alcalina y la mejor vascularidad del tejido sano. El tratamiento previo disminuye la nefrotoxicidad acumulativa del cisplatino.

Indicaciones principales

1. Reducción de la nefrotoxicidad acumulativa asociada a la administración

repetida de cisplatino en pacientes con cáncer avanzado.

2. Reducción de la xerostomía moderada a intensa causada por la radiación de la cabeza y el cuello en la que la zona de incidencia de la radiación incluye una parte importante de las glándulas parótidas.

Dosis y pautas habituales

1. Para reducir la toxicidad renal acumulativa con quimioterapia: 910 mg/m^2 i.v. durante 15 min una vez al día, empezando 30 min antes de la quimioterapia.
2. Para reducir la xerostomía causada por la radiación de la cabeza y el cuello: 200 mg/m^2 una vez al día en infusión i.v. durante 3 min, empezando 15 min a 30 min antes de la fracción de radioterapia habitual (1,8-2,0 Gy).

Precauciones especiales. Para reducir al mínimo la hipotensión durante la infusión, los pacientes deben ser hidratados adecuadamente antes de la infusión de amifostina y mantenerse en decúbito supino durante la infusión. La presión arterial debe controlarse durante 5 min durante la infusión, y a partir de ahí, según la indicación clínica. Si la presión arterial sistólica disminuye más del 20 % al 25 % de la presión sistólica basal, se interrumpirá la infusión.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* No aumentan por el uso de amifostina.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes y pueden ser intensos.
3. *Efectos mucocutáneos.* En algunas ocasiones se han asociado reacciones cutáneas graves con la administración de amifostina. Entre ellas se encuentran el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la dermatitis exfoliativa.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Es frecuente la hipotensión transitoria durante la infusión. Puede producirse pérdida de conocimiento, que suele resolverse fácilmente.
   - **b.** En ocasiones se produce rubefacción y sensación de calor.
   - **c.** Los escalofríos y la sensación de frío aparecen ocasionalmente.
   - **d.** Mareo, somnolencia, hipo y estornudos de forma esporádica.
   - **e.** Las reacciones alérgicas son poco frecuentes, pero pueden aparecer reacciones anafilácticas.
   - **f.** La hipocalcemia es poco frecuente.
   - **g.** Las crisis comiciales son muy infrecuentes.

AMINOGLUTETIMIDA

Mecanismo de acción. Inhibe la aromatización de enzimas de hidroxilación del citocromo P-450, con lo que bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos y la biosíntesis de las hormonas esteroideas. Este fármaco causa, en efecto, una suprarrenalectomía química reversible.

Indicaciones principales. Carcinoma corticosuprarrenal y síndrome de Cushing ectópico.

Dosis y pauta habituales. 1 000 mg/día v.o. en cuatro dosis fraccionadas.

Precauciones especiales. Debe administrarse hidrocortisona al mismo tiempo para

evitar la insuficiencia suprarrenal. La dosis sugerida es de 100 mg/día v.o. en dosis fraccionadas durante 2 semanas y, a continuación, 40 mg/día v.o. en dosis fraccionadas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia y la trombocitopenia no son demasiado frecuentes; en el caso de que aparezcan, se resuelven rápidamente cuando se interrumpe la administración del fármaco.
2. Náuseas, vómitos y efectos gastrointestinales. De forma esporádica y generalmente leves.
3. *Efectos mucocutáneos.* Durante la primera semana de tratamiento, suele observarse un exantema morbiliforme, pero suele desaparecer en 1 semana.
4. *Efectos hormonales:*
   - **a.** En los pacientes con glándulas suprarrenales sanas, es habitual la insuficiencia suprarrenal sin reposición de hidrocortisona.
   - **b.** El hipotiroidismo es poco frecuente.
   - **c.** Es posible que aparezcan signos de masculinización.
5. *Efectos neurológicos:*
   - **a.** Es frecuente el letargo que, aunque suele ser leve y transitorio, en ocasiones es grave.
   - **b.** En ocasiones se observan vértigo, nistagmo y ataxia.
   - **c.** La cefalea es poco frecuente.
6. *Otros efectos:*
   - **a.** Rubefacción infrecuente.
   - **b.** Edema periorbitario poco frecuente.
   - **c.** En algunas ocasiones aparece ictericia colestásica.
   - **d.** La fiebre es inusual.

ANAGRELIDA

Otros nombres. Imidazo(2,1-b)quinazolina-2-ona.

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de la trombocitopenia, pero puede deberse a la alteración de la función de los megacariocitos. Se trata de un inhibidor de la agregación trombocítica, aunque no en las dosis terapéuticas habituales.

Indicación principal. Trombocitólisis no controlada en trastornos mieloproliferativos crónicos, como la trombocitemia esencial, la leucemia granulocítica crónica y la policitemia vera.

Dosis y pautas habituales

1. 0,5 mg v.o. cuatro veces al día o 1 mg v.o. dos veces al día. Si no se produce respuesta, se aumenta 0,5 mg/día cada 5 a 7 días. La dosis máxima diaria es de 10 mg/día. La dosis única máxima es de 2,5 mg. Las dosis superiores provocan hipotensión ortostática.
2. Otras pautas de dosificación:
   - **a.** En las personas mayores: 0,5 mg/día v.o.; aumentar 0,5 mg cada semana.
   - **b.** Si se presenta alteración de la función renal o hepática: 0,5 mg v.o. dos veces al día.

Precauciones especiales. El fármaco está contraindicado en pacientes embarazadas y en los casos de hepatopatías graves. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con cardiopatías. La taquicardia y el latido cardíaco enérgico pueden empeorar con la cafeína, por lo que debe evitarse su consumo desde 1 h antes hasta 1 h después de la administración de anagrelida. Hay que tener precaución con el uso de otros fármacos que inhiben la agregación trombocítica (como los antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Durante la primera semana se controlará el recuento de trombocitos cada pocos días; a continuación, se controlará semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia es muy poco frecuente. La anemia es habitual, aunque leve. Es poco frecuente que se produzca hemorragia por trombocitopenia.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En ocasiones aparecen náuseas y vómitos. Son frecuentes la diarrea, el meteorismo y el dolor abdominal; la pancreatitis es poco habitual. El complemento de lactasa elimina la diarrea (anagrelida formulada con lactosa). No es frecuente que aumenten las enzimas hepáticas, pero se recomienda precaución si hay signos de disfunción hepática.
3. *Efectos mucocutáneos.* En ocasiones (8 %) aparece exantema, incluida la urticaria. La hiperpigmanteción es poco frecuente. Es posible que exista sensibilidad a la luz solar.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: son frecuentes las palpitaciones, el latido cardíaco enérgico y la taquicardia. La insuficiencia cardíaca congestiva no es habitual, pero sí es frecuente la retención de líquido y la aparición de edemas. Las taquiarritmias (entre ellas la fibrilación auricular y las extrasístoles auriculares) son esporádicas. No es frecuente la aparición de angina de pecho, miocardiopatías u otros efectos cardiovasculares graves, aunque los episodios de dolor torácico son algo más habituales (8 %). El consumo de bebidas alcohólicas puede causar rubefacción. La administración de dosis superiores a las recomendadas produce hipotensión ortostática. Los efectos cardiovasculares parecen deberse a vasodilatación, efectos inótropos positivos y disminución del flujo sanguíneo renal.
   - **b.** Neurológicos: las cefaleas son frecuentes y, en ocasiones, intensas; suelen disminuir en un período de unas 2 semanas. Es habitual observar la aparición de debilidad (astenia). El mareo es un efecto secundario esporádico.
   - **c.** Pulmonares: los infiltrados son poco frecuentes, pero constituyen un motivo para interrumpir la administración de anagrelida e iniciar tratamiento con corticoesteroides.

ANASTROZOL

Mecanismo de acción. Disminuye la biosíntesis de estrógenos a través de la inhibición selectiva de la aromatasa (sintetasa de estrógenos).

Indicaciones principales

1. Carcinoma de mama, como tratamiento complementario en mujeres posmenopáusicas que expresen receptores hormonales.
2. Carcinoma de mama avanzado o metastásico, como primer tratamiento en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos.
3. Carcinoma de mama avanzado o metastásico, como segundo tratamiento en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad tras una respuesta inicial al tamoxifeno.

Dosis y pauta habitual. 1 mg/día v.o.

Precauciones especiales. Si se administra durante el embarazo, existe el riesgo de dañar al feto. En las mujeres con cardiopatía isquémica preexistente se ha observado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos con el uso del anastrozol, en comparación con el uso del tamoxifeno. Antes de iniciar el tratamiento con anastrozol, hay que considerar la comprobación de la densidad mineral ósea y tratar según las indicaciones clínicas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Mielosupresión no relacionada con la dosis. Los episodios tromboembólicos son poco frecuentes (3 %).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Se observan náuseas, diarrea y estreñimiento ocasionales. Los vómitos son poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema aparece de forma esporádica. Los sofocos son frecuentes (35 %). La sequedad vaginal y la leucorrea son poco habituales.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Es frecuente observar astenia. La cefalea y el mareo son ocasionales.
   - **b.** El dolor osteomuscular y las artralgias son esporádicos.
   - **c.** En ocasiones se produce edema periférico y aumento de peso (menos que con el megestrol).
   - **d.** La disnea y la tos aparecen en ocasiones.
   - **e.** Catarata de forma esporádica (6 %).
   - **f.** En ocasiones, se observa disminución de la densidad mineral ósea con osteoporosis (11 %), con un aumento del riesgo de fracturas (10 %).
   - **g.** La hemorragia vaginal es poco frecuente y el cáncer endometrial muy inusual (0,2 %).

ARSÉNICO, TRIÓXIDO

Mecanismo de acción. Aunque el mecanismo no está totalmente aclarado, entre los efectos del trióxido de arsénico se encuentran cambios morfológicos y fragmentación del ADN característicos de apoptosis y alteraciones de la proteína de fusión PML-RAR α.

Indicación principal. Leucemia promielocítica aguda que no responde al tratamiento con antraciclinas y retinoides, y que tiene una translocación t(15;17) o expresión génica de PML-RAR-α.

Dosis y pautas habituales

1. Inducción: 0,15 (mg/kg)/día i.v. hasta la remisión de la médula ósea. Máximo

de sesenta dosis.

2. Consolidación: 0,15 (mg/kg)/día i.v. durante veintinco dosis a lo largo de un período de hasta 5 semanas. La consolidación se inicia 3 a 6 semanas después de completar el tratamiento de inducción.

Precauciones especiales. Es frecuente la taquicardia y la prolongación del intervalo QT, lo que puede dar lugar a en un bloqueo arteriovenoso completo con arritmia ventricular mortal. Antes de iniciar el tratamiento, deben corregirse las alteraciones electrolíticas (entre ellas, el magnesio), y realizarse mediciones en los pacientes con intervalos QT prolongados para reducir esta prolongación antes de administrar el tratamiento con trióxido de arsénico. Un valor de QT superior a 500 ms durante el tratamiento es una indicación para suspender la administración de trióxido de arsénico y para iniciar medidas con el fin de corregir otros factores de riesgo que puedan estar contribuyendo a la prolongación del intervalo QT.

Puede observarse un síndrome de diferenciación de la leucemia promielocítica aguda similar al que se observa con el ácido retinoico, que puede ser mortal. Este síndrome consiste en fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos con o sin leucocitosis. Ante los primeros signos de este síndrome, debe iniciarse la administración de dosis elevadas de corticoesteroides (p. ej., dexametasona, 10 mg dos veces al día) y mantenerse hasta la desaparición de los signos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* En ocasiones aparece anemia, trombocitopenia y neutrocitopenia. La leucocitosis es habitual. La coagulación intravascular diseminada aparece esporádicamente pero puede ser grave. Las infecciones y la fiebre neutrocitopénica son efectos secundarios esporádicos.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes las náuseas, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal (> 50 %). En ocasiones (8 %), aparece hemorragia digestiva, con o sin diarrea. También son ocasionales el estreñimiento, la anorexia y otras molestias abdominales.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la faringitis (40 %), así como la dermatitis, el prurito y la equimosis. Las reacciones mucocutáneas más graves, como la exfoliación local, la urticaria y las ampollas bucales, son esporádicas o poco frecuentes. La epistaxis es frecuente (25 %). En ocasiones se observa irritación e inyección ocular.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: la taquicardia y la prolongación del intervalo QT son frecuentes. Puede causar un bloqueo auriculoventricular completo con arritmia ventricular mortal.
   - **b.** Puede observarse un síndrome de diferenciación leucémico promielocítico agudo, similar al que se observa con el ácido retinoico. Consiste en la aparición de fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares, y derrames pleural o pericárdico con o sin leucocitosis. Este síndrome puede ser mortal.
   - **c.** Generales y en el lugar de aministración: son frecuentes la cefalea y el

insomnio, además del edema y el derrame pleural (aunque no suele ser grave); el aumento de peso es esporádico. La hipersensibilidad farmacológica es poco frecuente, y en ocasiones aparecen edema, eritema y dolor en el lugar de inyección.

d. Metabólicos: son frecuentes (45-50 %) la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la hiperglucemia. La hiperpotasemia puede ser de esporádica a frecuente (18 %), así como el aumento de los valorse de transaminasas, la hipocalcemia y la hipoglucemia.

e. Pulmonares: son frecuentes (> 50 %) la tos y la disnea. El derrame pleural, la hipoxia, las sibilancias y los hallazgos de la auscultación asintomáticos son de ocasionales a frecuentes (8-20 %).

f. Renales: la insuficiencia renal es un efecto secundario esporádico.

ASPARAGINASA

Otros nombres. L-Asparaginasa, pegaspargasa.

Mecanismo de acción. Se produce la hidrólisis de la asparagina sérica, que priva a las células leucémicas del aminoácido necesario e inhibe la síntesis proteica. Las células sanas se respetan porque suelen tener la capacidad de sintetizar su propia asparagina. La pegaspargasa es una formulación químicamente modificada de la asparaginasa en la que la L-asparaginasa se conjuga de forma covalente con el monometoxipolietilenglicol. Esta modificación multiplica por 4 su semivida plasmática (hasta unos 5,7 días) y disminuye su reconocimiento por el sistema inmunitario, lo que permite que el fármaco se utilice en pacientes previamente hipersensibles a la L-asparaginasa natural.

Indicación principal. Leucemia linfocítica aguda, principalmente para el tratamiento de inducción.

Dosis y pautas habituales. Todas las pautas se usan en politerapia. Las que aquí se enumeran son sólo algunas de las numerosas pautas de dosificación aceptables.

1. L-asparaginasa, 6 000 UI/m^2 s.c. los días 5, 8, 11, 15 y 22 del período de tratamiento.
2. L-asparaginasa, 10 000 UI/día i.v. durante 10 días sucesivos, empezando el día 17 del período de tratamiento.
3. Pegaspargasa, 2 500 UI/m^2 i.m. o i.v., una vez cada 14 días, bien como tratamiento de primera línea en la leucemia linfocítica aguda o en pacientes que han desarrollado hipersensibilidad a formas naturales de asparaginasa. En la administración intramuscular se limita el volumen en un solo punto de inyección a 2 ml. Por vía intravenosa, se administrará en solución salina o salina normal con solución glucosada al 5 % durante 1 h a 2 h.

Precauciones especiales. La asparaginasa está contraindicada en los pacientes con pancreatitis o antecedentes de pancreatitis. También está contraindicada en pacientes que han sufrido episodios hemorrágicos importantes asociados a un tratamiento previo con L-asparaginasa. La pegaspargasa también está contraindicada en pacientes que han sufrido reacciones alérgicas graves anteriores, como urticaria generalizada, broncoespasmo, edema laríngeo, hipotensión u otras reacciones adversas a la administración anterior de pegaspargasa.

Cada vez que se administra el fármaco, hay que estar preparado para tratar la

anafilaxia, y asegurarse de disponer de epinefrina, antihistamínicos, corticoesteroides y equipo de soporte vital. Si se administra al mismo tiempo o inmediatamente antes que la vincristina, puede aumentarse la toxicidad de esta última. Se prefiere la vía intramuscular para la pegaspargasa por la menor incidencia de hepatotoxicidad, coagulopatía, y trastornos gastrointestinales y renales en comparación con la vía de administración intravenosa.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Mielosupresión esporádica. La trombosis del SNC y otras coagulopatías son poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En ocasiones y generalmente leves (v. a continuación los efectos hepáticos y pancreáticos).
3. *Efectos mucocutáneos.* No se producen efectos tóxicos salvo como un signo de hipersensibilidad.
4. *Anafilaxia.* En el 20 % al 30 % de los pacientes se producen reacciones de hipersensibilidad leves a graves, entre ellas la anafilaxia. Es menos probable que se produzca una reacción de este tipo durante los primeros días de tratamiento. Es particularmente frecuente cuando se administran pautas intermitentes o tandas repetidas. Si el paciente presenta hipersensibilidad a la enzima derivada de *Escherichia coli*, puede sustituirse la asparaginasa derivada de *Erwinia* porque ambas preparaciones enzimáticas no presentan reacciones cruzadas. Obsérvese que puede desarrollarse también hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de *Erwinia*, y hay que estar continuamente preparado para tratar la anafilaxia.

   Cuando se administra asparaginasa por vía intramuscular, se hará en una extremidad, de forma que pueda aplicarse un torniquete para lentificar la liberación sistémica de asparaginasa si se produce anafilaxia.

   Alrededor del 30 % de los pacientes previamente sensibles a la L-asparaginasa presentará una reacción de hipersensibilidad a la pegaspargasa, mientras que sólo el 10 % de los que no presentaron hipersensibilidad a la forma natural sí presentará una reacción de hipersensibilidad al fármaco PEG-modificado.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Es frecuente observar febrícula y malestar, que en ocasiones empeora, apareciendo escalofríos e hipertermia maligna.
   - **b.** La hepatotoxicidad aparece con frecuencia y es, en ocasiones, grave. Entre las alteraciones observadas se encuentran las siguientes: aumento de la concentración sérica de la transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT, *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*), la fosfatasa alcalina y la bilirrubina; disminución de los valores de albúmina y de los factores de la coagulación de origen hepático, y metamorfosis grasa hepatocelular.
   - **c.** La insuficiencia renal es poco frecuente.
   - **d.** En ocasiones, se produce disfunción endocrina y exocrina pancreática, a menudo con manifestaciones de pancreatitis. Es poco frecuente la hiperglucemia no cetósica.
   - **e.** En ocasiones se observan efectos sobre el SNC (depresión, somnolencia,

cansancio, confusión, agitación, alucinaciones o coma). Suelen ser reversibles tras la interrupción del fármaco.

AZACITIDINA

Mecanismo de acción. La azacitidina es un análogo de la pirimidina que inhibe la metiltransferasa, causando hipometilación del ADN y, por tanto, se cree que produce diferenciación o apoptosis celular. Puede restablecer la función normal de genes que son esenciales para el control de la diferenciación y la proliferación celulares. Las células que no están en proliferación son relativamente insensibles a la azacitidina.

Indicación principal. Síndromes mielodisplásicos.

Dosis y pautas habituales. Se administran 75 (mg/m^2)/día s.c. o i.v. durante 7 días, y se repite cada 4 semanas. La dosis puede aumentarse a 100 mg/m^2 si no se producen más efectos secundarios que náuseas y vómitos. El tratamiento puede mantenerse hasta que el paciente mejore con el fármaco.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes la neutrocitopenia, la trombocitopenia y la anemia. La neutrocitopenia febril es cuatro veces más frecuente que en los pacientes que reciben tratamiento complementario. En ocasiones aparecen petequias o equimosis.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes la anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento. En ocasiones puede haber dolor abdominal.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma ocasional se producen faringitis y estomatitis. También son esporádicos el exantema y la urticaria. Es frecuente el dolor en el lugar de inyección.
4. *Neurotoxicidad.* Es frecuente que produzca insomnio. En ocasiones causará letargo, mareo o estado confusional.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiorrespiratorios: son frecuentes la tos y la disnea. El edema pulmonar es poco frecuente, y el edema es ocasional. No suele presentarse taquicardia ni otros trastornos cardíacos más graves.
   - **b.** La fiebre es frecuente.
   - **c.** El cansancio y la debilidad se observan con frecuencia.
   - **d.** Las artralgias y el dolor lumbar son ocasionales.
   - **e.** En ocasiones aparece hipopotasemia.

BENDAMUSTINA

Otros nombres. Clorhidrato de bendamustina.

Mecanismo de acción. La bendamustina es un alquilante derivado bifuncional de la mecloretamina que contiene un anillo benzimidazol del tipo de las purinas. Forma entrecruzamientos en el interior de la cadena de ADN, que causan la muerte celular tanto en las células en reposo como en las que se están dividiendo, aunque no está claro el mecanismo exacto de la muerte celular.

Indicaciones principales

1. Leucemia linfocítica crónica.
2. Linfoma no hodgkiniano de linfocitos B indolente.

Dosis y pautas habituales

1. Leucemia linfocítica crónica: 100 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 y 2 de una tanda de 28 días, hasta seis tandas.
2. Linfoma no hodgkiniano: 120 mg/m^2 i.v. durante 30 min los días 1 y 2 de una tanda de veintiún días, hasta ocho tandas.

El inicio de tandas sucesivas de tratamiento suele retrasarse hasta que existe un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de al menos 1×10^9/l y un recuento de trombocitos de al menos 75×10^9/l. Deben iniciarse reducciones del 50 % al 75 % de la dosis en caso de efectos tóxicos hematológicos o no hematológicos de grado 3 o 4.

Precauciones especiales. Se producen con frecuencia reacciones a la infusión consistentes en fiebre, escalofríos, prurito y exantema. En escasas ocasiones, pueden producirse reacciones anafilactoides o anafilácticas graves, sobre todo en la segunda tanda de tratamiento o en las tandas siguientes. Los antihistamínicos (p. ej., difenhidramina y cimetidina) y los corticoesteroides suelen utilizarse para reducir al mínimo la gravedad de las reacciones a la infusión. Se ha observado la aparición de síndrome de lisis tumoral, sobre todo en la primera tanda de tratamiento. Cuando la bendamustina se administra con rituximab, en raras ocasiones aparece necrólisis epidérmica tóxica; cuando se administra bendamustina al mismo tiempo que alopurinol, en ocasiones excepcionales aparece un síndrome de Stevens-Johnson. Se desconoce la relación de estas reacciones graves a la bendamustina. Si se producen reacciones cutáneas graves, debe suspenderse o interrumpirse el fármaco. No se administrará este fármaco si existe hipersensibilidad conocida a la bendamustina o al manitol. Puede causar daño fetal y no debe administrarse a las mujeres embarazadas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión es frecuente y es universal en los intervalos de dosis superiores. Es habitual la leucocitopenia (tanto neutrófilos como linfocitos) de grado 3 o 4. Las infecciones suelen ser esporádicas. La neumonía y la sepsis neutrocitopénica son inusuales, pero pueden ser mortales.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son ocasionales o frecuentes, y dependen de la dosis, pero casi nunca son intensos. En ocasiones se observan anorexia, dispepsia, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior y distensión.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema cutáneo y el prurito son ocasionales e incluyen reacciones cutáneas tóxicas y exantema ampolloso.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Son frecuentes las reacciones a la infusión consistentes en fiebre, escalofríos, prurito y exantema. Las reacciones anafilactoides o anafilácticas graves, sobre todo en la segunda tanda de tratamiento o en tandas posteriores, son poco frecuentes. Si en una tanda anterior se observaron reacciones de grado 1 o 2 asociadas con la infusión, deben adoptarse medidas preventivas, incluida la administración de antihistamínicos y corticoesteroides. En general, no debe repetirse la administración de bendamustina si los pacientes han sufrido antes una reacción a la infusión de grado 3 o 4.

5. *Otros efectos:*

a. La fiebre (en ocasiones, con escalofríos) y el cansancio son habituales; la debilidad y la pérdida de peso aparecen ocasionalmente.

b. Puede producirse un síndrome de lisis tumoral, incluida hiperuricemia, principalmente con la primera tanda de tratamiento, y provocar insuficiencia renal aguda. Si se administra al mismo tiempo alopurinol, se vigilará la posible aparición de reacciones cutáneas graves.

c. La hipopotasemia sólo es ocasional, pero puede ser grave.

d. La tos, la disnea, el dolor de garganta, las sibilancias y la congestión nasal pueden observarse ocasionalmente o con frecuencia.

e. La hipotensión es ocasional.

BEVACIZUMAB

Mecanismo de acción. El bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) e impide su interacción con sus receptores en la superficie de las células endoteliales. Esto altera, a su vez, la proliferación de las células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que dificulta el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis.

Indicaciones principales

1. Tumores malignos de mama, colon, riñón y recto, y carcinoma no escamoso y no microcítico de pulmón, generalmente con otros fármacos.

2. Glioblastoma, en monoterapia o con otros fármacos.

Dosis y pautas habituales

1. 5 mg/kg a 10 mg/kg i.v. una vez cada 2 semanas.

2. 15 mg/kg i.v. una vez cada 3 semanas.

Precauciones especiales. Hasta en un 4 % de los pacientes se produce perforación gastrointestinal, que puede tener una evolución mortal. La alteración de la cicatrización de las heridas puede causar, en ocasiones excepcionales, deshicencias anastomóticas. Tras una cirugía importante, no debe iniciarse la administración de bevacizumab al menos durante 28 días. El intervalo entre la finalización de la administración de este fármaco y la siguiente cirugía debe tener en cuenta el índice de acumulación de 2,8 (con dosis cada 2 semanas) y la semivida de aproximadamente 20 días. Se recomienda el control de la presión arterial cada 2 a 3 semanas debido al riesgo de hipertensión. En algunas ocasiones se ha documentado un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; si se produce, debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento, e iniciarse el tratamiento de la hipertensión, si existe. Antes de cada tratamiento, debe evaluarse la concentración de proteínas en la orina con una tira reactiva para orina, y si es de 2+ o superior, realizar una evaluación adicional del paciente para descartar la presencia de proteinuria grave, como un cociente proteínas-creatinina en orina. Se detendrá el tratamiento si este cociente es mayor de 3,5.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia es frecuente, pero se asocia principalmente a los citotóxicos usados junto con el bevacizumab. La trombocitopenia no es habitual. Son frecuentes las hemorragias leves, como epistaxis; la hemorragia grave es inusual, salvo por la hemoptisis en pacientes con carcinomas escamosos de pulmón. Se han

observado hemoptisis graves, y en algunos casos mortales, en el carcinoma no microcítico de pulmón, siendo los pacientes con tumores de histología no escamosos los que presentan mayor riesgo; se han producido otros casos de hemorragia grave o mortal, entre ellos hemorragias en el SNC. Los episodios tromboembólicos son esporádicos y pueden ser graves.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente que se produzcan náuseas, vómitos y estreñimiento. La diarrea es habitual, sobre todo cuando se usa con fluorouracilo e irinotecán. El dolor abdominal es frecuente, y la hemorragia digestiva se observa de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* La sequedad cutánea, los cambios de coloración de la piel, la estomatitis y la dermatitis exfoliativa pueden ser entre esporádicos y frecuentes. No es habitual observar alopecia, úlceras cutáneas ni alteraciones ungueales.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* No son frecuentes las reacciones a la infusión como hipotensión, sibilancias, estridor, desaturación, dolor torácico, cefaleas y diaforesis. Las reacciones graves son poco habituales (0,2 %).
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Es habitual que el paciente presente cansancio, debilidad y cefalea.
   - **b.** Cardiovasculares y respiratorios: la hipertensión es frecuente, y en ocasiones, grave (> 200/110 mm Hg). Una presión arterial mayor de 160/100 o un aumento de más de 30 mm Hg exigen suspender el tratamiento, al menos temporalmente. La hipotensión es ocasional, así como la disnea. La insuficiencia cardíaca congestiva es poco frecuente, pero aumenta el riesgo con las antraciclinas (14 %). Los episodios tromboembólicos venosos aumentan aproximadamente un 15 % en comparación con la quimioterapia que no contiene bevacizumab.
   - **c.** Neurológicos: es frecuente que se produzcan mareos. En algunas ocasiones, se ha documentado un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (< 0,1 %); si se produce, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento, e iniciarse el tratamiento de la hipertensión, si aparece.
   - **d.** Metabólicos: la proteinuria es habitual, pero no es frecuente la proteinuria grave (> 3,5 g/24 h), y casi nunca causa un síndrome nefrótico (< 1 %), aunque necesite suspender la administración de bevacizumab y que se realice una nueva comprobación antes de iniciar la siguiente tanda.

BEXAROTENO (cápsulas)

Mecanismo de acción. Es un miembro de la subclase de los retinoides (rexinoide) que activa selectivamente los receptores de retinoides X (RXR, *retinoid X receptors*). Estos receptores son diferentes de los RAR, pero también actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan la diferenciación y la proliferación celulares. Se desconoce el mecanismo exacto en el linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT).

Indicación principal. Manifestaciones cutáneas del LCLT en pacientes que no responden al menos a un tratamiento sistémico anterior.

Dosis y pautas habituales. Se administran 300 (mg/m^2)/día para empezar como una dosis oral diaria con una de las comidas. La dosis se disminuye en decrementos de 100 (mg/m^2)/día por los efectos secundarios, o se aumenta a 400 (mg/m^2)/día si no se ha observado respuesta y existe una buena tolerancia tras 8 semanas de tratamiento. Puede mantenerse el tratamiento hasta un período de 2 años.

Precauciones especiales. Se evitará el uso de este fármaco en las mujeres embarazadas debido al intenso potencial teratógeno.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia leve o moderada es esporádica a frecuente, apareciendo a las 4 a 8 semanas. La leucocitopenia grave o muy grave es ocasional.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas leves, el dolor abdominal y la diarrea aparecen esporádicamente. Los vómitos y la anorexia son poco habituales. En algunas ocasiones se observa enfermedad inflamatoria intestinal y pancreatitis (asociada a hipertrigliceridemia).
3. *Efectos mucocutáneos.* Las reacciones cutáneas son de esporádicas a frecuentes. Entre ellas se encuentran: enrojecimiento, sequedad y prurito cutáneos y de las mucosas, posible formación de vesículas; dermatitis exfoliativa; queilitis y conjuntivitis. También puede aumentar la fotosensibilidad cutánea (p. ej., a la luz del sol) y las uñas pueden volverse quebradizas. La alopecia es poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La catarata y las úlceras u opacidades corneales son poco frecuentes.
   - **b.** Sistémicos: se observan artralgias, dolor óseo y dolores musculares esporádicos. También se producen de forma esporádica fiebre, escalofríos y cefalea (síndrome gripal).
   - **c.** Es frecuente que aparezca hipertrigliceridemia (80 %) e hipercolesterolemia (35-40 %). La hipertrigliceridemia suele ser más grave. Son reversibles con la interrupción del tratamiento y pueden disminuirse con tratamiento hipolipemiante.
   - **d.** Neurológicos: es frecuente que aparezca cefalea, pero son infrecuentes el letargo, el cansancio, la confusión y la depresión mental. En algunas ocasiones se observa hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral).
   - **e.** La hepatotoxicidad con aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH), SGOT, transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT, *serum glutamicpyruvic transaminase*), γ-glutamiltrans pep tidasa (GGTP) y fosfatasa alcalina se produce de forma esporádica.
   - **f.** Es frecuente el hipotiroidismo, con disminución de la T4 y de la tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).
   - **g.** El edema periférico es muy poco frecuente.
   - **h.** La hipernatremia es muy poco frecuente.

BEXAROTENO (gel)

Mecanismo de acción. Se trata de un miembro de la subclase de retinoides (rexinoide) que activa selectivamente sobre los RXR. Estos receptores son distintos

de los RAR, pero también actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan la diferenciación y la proliferación celulares. Se desconoce el mecanismo exacto en el LCLT.

Indicación principal. Manifestaciones cutáneas del LCLT en pacientes que no responden o presentan enfermedad persistente tras otros tratamientos, o que no han tolerado otros tratamientos.

Dosis y pautas habituales. El gel se aplica una vez a días alternos durante la primera semana. A continuación, se aumenta la frecuencia a intervalos semanales, según la tolerancia, a una vez al día, dos veces al día y hasta cuatro veces al día, según la tolerancia de cada lesión. Si aparece irritación local importante, se reduce la frecuencia del tratamiento o se suspende.

Precauciones especiales. Debe evitarse el uso de este fármaco en las mujeres gestantes debido a su importante efecto teratógeno.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* No suelen aparecer.
3. *Efectos mucocutáneos.* Las reacciones cutáneas son esporádicas a frecuentes, y entre ellas se encuentran: dolor, enrojecimiento, sequedad y prurito cutáneos, posible formación de vesículas y dermatitis exfoliativa. También puede existir un aumento de la fotosensibilidad cutánea (p. ej., solar).
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Hipertrigliceridemia esporádica.
   - **b.** Neurológicos: cefalea y parestesias esporádicos.
   - **c.** Edema periférico esporádico.

BICALUTAMIDA

Mecanismo de acción. La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo que es inhibidor competitivo de los andrógenos en el receptor celular de andrógenos en tejidos diana, como la próstata.

Indicación principal. Carcinoma de próstata.

Dosis y pauta habitual. Se administran 50 mg/día en combinación con un análogo de la hormona liberadora de lutropina.

Precauciones especiales. Se han documentado casos muy poco frecuentes de lesión hepática grave. La bicalutamida debe usarse con precaución en pacientes con alteración hepática moderada a grave.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* No produce mielosupresión. Puede interactuar con la warfarina y aumentar el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En ocasiones se producen náuseas, diarrea, flatulencia y estreñimiento; los vómitos son infrecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Esporádicamente puede aparecer un leve exantema cutáneo.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Algunos efectos farmacológicos secundarios, como el dolor mamario con

la palpación, la tumefacción mamaria, los sofocos, la impotencia y la pérdida de libido, son frecuentes, pero son reversibles tras cesar el tratamiento.

b. No es habitual el aumento de las pruebas funcionales hepáticas, aunque en raras ocasiones se ha observado una insuficiencia hepática grave.

c. En ocasiones aparecen disnea y tos.

d. Los episodios cardiovasculares adversos son similares a los observados con la orquiectomía.

e. En ocasiones se produce mareo o vértigo.

BLEOMICINA

Mecanismo de acción. La bleomicina se une al ADN, causa escisión monocatenaria o bicatenaria e inhibe la posterior síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Indicaciones principales

- Cáncer de testículo, de cabeza y cuello, de pene, cervicouterino, de vul va, anal y cutáneo
- Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos
- Derrames pleurales: se utiliza como esclerosante

Dosis y pautas habituales

1. 10 U/m^2 a 20 U/m^2 i.v. o i.m. una o dos veces a la semana, o

2. 30 U/semana en bolo durante 9 a 12 semanas en combinación con otros fármacos para el cáncer de testículo.

3. 60 U en 50 ml de solución salina normal en instilación intrapleural.

Precauciones especiales

1. En los pacientes con linfoma, debe administrarse una dosis de prueba de 1 U o 2 U antes de la primera dosis de bleomicina, debido a la posibilidad de que aparezcan respuestas anafilactoides, pulmonares agudas o hiperpiréticas graves. Si no se produce reacción inmediata alguna en 4 h, puede iniciarse la dosificación habitual.

2. Deberá reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal.

Creatinina sérica	Porcentaje de dosis total
2,5-4,0	25
4,0-6,0	20
6,0-10,0	10

3. La dosis acumulativa permanente no debe superar las 400 U debido a la incidencia relacionada con la dosis de fibrosis pulmonar grave. Para pacientes ancianos o con neumopatías preexistentes, las dosis inferiores pueden ser adecuadas. Se recomienda evaluar con frecuencia el estado pulmonar, incluyendo síntomas de tos o disnea, estertores, infiltrados en la radiografía de tórax, y estudios de la función respiratoria, para evitar secuelas pulmonares graves.

4. Se recomienda utilizar recipientes de cristal para la infusión continua, con el

fin de reducir al mínimo la inestabilidad del fármaco.

5. Hay que evitar presiones elevadas de oxígeno (como las usadas durante la cirugía), ya que empeoran la lesión pulmonar, en ocasiones de forma inmediata.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* No es frecuente observar una disminución grave de los recuentos. Este factor permite utilizar la bleomicina en dosis completas con fármacos mielodepresores.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son esporádicos y se resuelven espontáneamente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente observar alopecia, estomatitis, eritema, edema, engrosamiento del lecho ungueal, e hiperpigmentación y descamación cutáneas.
4. *Efectos pulmonares:*
   a. En los pacientes con linfoma aparece ocasionalmente una respuesta aguda anafilactoide o del tipo del edema pulmonar (v. antes «Precauciones especiales»).
   b. Neumonitis relacionada con la dosis con tos, disnea, estertores e infiltrados, que evoluciona a fibrosis pulmonar.
5. *Fiebre.* Frecuente. En ocasiones se ha observado hiperpirexia grave, sudoración, deshidratación e hipotensión, con resultado de insuficiencia renal y muerte. Los antipiréticos ayudan a controlar la fiebre.
6. *Otros efectos:*
   a. Letargo, cefalea y tumefacción articular poco frecuentes.
   b. La inyección i.m. o s.c. puede causar dolor en el punto de inyección.

BORTEZOMIB

Mecanismo de acción. El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimiotripsina del proteasoma 26S, que interviene en la degradación de proteínas ubiquitinadas y tiene un papel esencial en la regulación de las proteínas intracelulares, y las consiguientes vías de transducción celular de señales y la homeostasis celular. La interrupción de estos mecanismos homeostáticos puede causar la muerte celular. El bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas.

Indicaciones principales

1. Mieloma múltiple.
2. Linfoma de células del manto.

Dosis y pautas habituales

1. Mieloma múltiple: bolo de 1,3 mg/m^2 dos veces a la semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32), generalmente con melfalán y prednisona oral (días 1-4 cada 6 semanas) durante cuatro tandas de tratamiento de 6 semanas. A continuación, una vez a la semana (días 1, 8, 22 y 29) junto con melfalán y prednisona oral (días 1 a 4 cada 6 semanas) durante cinco tandas más de tratamiento de 6 semanas. La intensidad puede modificarse administrando el componente dos veces a la semana durante sólo una tanda seguido por ocho tandas de la pauta semanal, o utilizando la pauta semanal para las nueve tandas. Se utiliza una pauta similar en combinación con otros fármacos.

2. Linfoma de células del manto: bolo de 1,3 mg/m^2 dos veces a la semana (días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas) hasta durante ocho tandas. Puede reducirse la frecuencia a una vez a la semana durante 3 a 4 semanas para mantenimiento.

3. En los pacientes con alteración grave o moderada de la función hepática (bilirrubina > 1,5 el límite superior de la normalidad [LSN]), se reducirá cada dosis a 0,7 mg/m^2 en la primera tanda. Según la tolerabilidad del paciente, se considerará el aumento de la dosis a 1 mg/m^2 o la reducción posterior de la misma a 0,5 mg/m^2 en tandas posteriores.

Precauciones especiales. En algunas ocasiones se ha observado shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia respiratoria. También se ha detectado anafilaxia. Los pacientes con alteración hepática deben controlarse rigurosamente, ya que el bortezomib es metabolizado por enzimas hepáticas. Para la profilaxis del herpes zóster, se considerará la administración de aciclovir (400 mg dos veces al día).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes la anemia, la neutrocitopenia y la trombocitopenia; la neutrocitopenia sólo es grave (grado 3 o 4) en ocasiones. La trombocitopenia es grave en el 30 % de los pacientes. Se ha observado (poco frecuente o muy poco frecuente) coagulación intravascular diseminada.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes la anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento. Debido a los vómitos y la diarrea, la deshidratación puede ser un problema, y puede aparecer en ocasiones.

3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la aparición de exantema (20 %).

4. *Neurotoxicidad.* Es habitual la neuropatía periférica, que en ocasiones (7 %) es grave. Suele manifestarse en forma de parestesias y disestesias. La cefalea es frecuente.

5. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas e hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (poco frecuente). En los pacientes con una gran masa tumoral, puede observarse un síndrome de lisis tumoral. La incidencia de herpes zóster es mayor en comparación con pacientes control, y es esporádica.

6. *Otros efectos:*

a. La debilidad y el cansancio son efectos frecuentes.

b. Las artralgias, los calambres musculares y el dolor lumbar se observan ocasionalmente.

c. La fiebre es habitual.

d. Cardiovasculares: la hipotensión es esporádica, se observa durante todo el tratamiento, y puede ser ortostática o no. Es frecuente que aparezcan edemas periféricos. Entre otros efectos cardiovasculares que se producen durante el tratamiento se encuentran la insuficiencia cardíaca congestiva grave, el bloqueo auriculoventricular, la angina de pecho, la fibrilación y el aleteo auriculares: éstos son probablemente poco o muy poco

frecuentes como consecuencia de la acción del fármaco.

e. La neumopatía infiltrante es muy poco frecuente, pero puede ser grave o mortal.

f. Se han observado casos de hepatitis y pancreatitis, que probablemente son muy infrecuentes.

BUSULFANO

Mecanismo de acción. El busulfán es un alquilante bifuncional. Su efecto puede ser mayor sobre grupos tiol celulares que sobre ácidos nucleicos.

Indicaciones principales

1. Dosis habituales: LMC

2. Dosis elevadas con profilaxis de protección con hemocitoblastos: leucemia aguda, linfoma, leucemia granulocítica crónica.

Dosis y pautas habituales

1. Se administran 3 (mg/m^2)/día a 4 (mg/m^2)/día v.o. para inducir la remisión en pacientes adultos hasta que el recuento leucocítico es el 50 % del valor original; a continuación, se administran 1 (mg/m^2)/día a 2 (mg/m^2)/día v.o. Como mantenimiento, el busulfán puede administrarse de forma continua o intermitente.

2. Dosis elevadas con profilaxis de protección con hemocitoblastos: consúltense los protocolos específicos. No se recomienda esta aplicación fuera del ámbito de la investigación. El tratamiento con dosis elevadas necesita un tratamiento previo con fenitoína.

Precauciones especiales. Durante el tratamiento del paciente, se realizarán hemogramas completos cada semana. Si el recuento leucocítico desciende rápidamente a menos de 15 000/µl, se interrumpirá el tratamiento hasta alcanzar el nadir, y los recuentos crecientes indican la necesidad de tratamiento adicional.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son limitantes de la dosis. Puede que el descenso del recuento leucocítico no se produzca hasta 2 semanas después de iniciado el tratamiento, y es probable que continúe durante 2 semanas después de finalizado éste. La recuperación de la función medular puede retrasarse 3 a 6 semanas después de interrumpir la administración del fármaco. El tratamiento con dosis elevadas necesita la administración de hemocitoblastos de protección (p. ej., trasplante de médula ósea).

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son muy poco frecuentes con las dosis habituales.

3. *Efectos mucocutáneos.* En ocasiones se produce hiperpigmentación, sobre todo en los pliegues cutáneos.

4. *Otros efectos:*

a. Efectos pulmonares: la fibrosis pulmonar intersticial es muy poco frecuente, pero si aparece es una indicación para interrumpir el fármaco. Los corticoesteroides pueden mejorar los síntomas y reducir al mínimo la lesión pulmonar permanente.

b. Efectos metabólicos: es poco frecuente observar un síndrome de

insuficiencia suprarrenal. Puede aparecer hiperuricemia cuando disminuye rápidamente el recuento de células leucémicas. Son frecuentes la inhibición ovárica y la amenorrea.

c. Es posible que aparezca una neoplasia secundaria.

d. En ocasiones, puede producirse una enfermedad venooclusiva hepática mortal con tratamiento en dosis elevadas.

e. Tras el tratamiento con dosis elevadas, la aparición de crisis comiciales es esporádica.

CABAZITAXEL

Mecanismo de acción. El cabazitaxel es un inhibidor de los microtúbulos que se une a la tubulina, lo que produce la estabilización de los microtúbulos y la inhibición de las funciones mitóticas y de la interfase celular.

Indicación principal. Carcinoma de próstata, metastásico, tratado antes con una pauta que contiene docetaxel.

Dosis y pautas habituales. Se administran 25 mg/m^2 i.v. durante 1 h cada 3 semanas, en combinación con 20 mg/día de prednisona. Si el paciente presenta neutrocitopenia prolongada de grado 3 o superior, neutrocitopenia febril, o diarrea intensa o persistente, se reducirá la dosis a 20 mg/m^2.

Precauciones especiales. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, por lo que hay que administrar antes corticoesteroides y antihistamínicos H_1 y H_2. Está contraindicado en casos de alteración hepática. Es más probable que los pacientes de más de 65 años presenten efectos adversos por el tratamiento con cabazitaxel. Dado que este fármaco se metaboliza principalmente mediante CYP3A, debe evitarse la administración conjunta con potentes inhibidores de esta enzima.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Es frecuente la aparición de neutrocitopenia, anemia y trombocitopenia. La neutrocitopenia febril de grado 3 a 4 es ocasional, pero puede ser mortal.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente observar náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento, pero no suelen ser intensos (2-6 %).

3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es esporádica.

4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* No son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, pero pueden producirse unos minutos después de iniciar el tratamiento; pueden asociarse a exantema, eritema, hipotensión y broncoespasmo.

5. *Otros efectos:*

a. La debilidad y la astenia son frecuentes; la fiebre es esporádica.

b. La insuficiencia renal es poco frecuente, pero puede ser mortal (muy poco frecuente). La hematuria es ocasional.

c. El edema periférico es ocasional.

d. Las arritmias cardíacas y la hipotensión son poco frecuentes.

e. En ocasiones aparecen dolor lumbar y artralgias.

f. La neuropatía periférica y la cefalea son ocasionales.

g. La disnea y la tos aparecen de forma ocasional.

CAPECITABINA

Mecanismo de acción. La capecitabina es un profármaco que se administra por vía oral y que se convierte en fluorouracilo en el interior de las células. Cuando se convierte en el nucleótido activo (5-fluoro-2-desoxiuridina) inhibe la enzima timidilato sintetasa y bloquea la síntesis de ADN. El trifosfato también puede incorporarse erróneamente al ARN, lo que interfiere en el procesamiento del ARN y en la síntesis proteica.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama metastásico que no responde a pautas de quimioterapia que contienen antraciclinas y paclitaxel. También puede administrarse a pacientes en quienes está contraindicado el uso de las antraciclinas.
2. Carcinoma colorrectal (complementario o metastásico), de intestino delgado, gástrico, pancreático y biliar.

Dosis y pautas habituales. Generalmente se administra con agua, dos veces al día (intervalo de unas 12 h entre dosis), 30 min después de una comida. Suele ser necesario reducir las dosis disminuyendo la dosis diaria, el número de tratamientos diarios consecutivos o ambas cosas.

1. 1 000 a 1 250 mg/m^2 v.o. dos veces al día durante 2 semanas como monoterapia, seguido de un descanso de 1 semana, administrado como tanda de 3 semanas.
2. 850 a 1 250 mg/m^2 v.o. dos veces al día durante 2 semanas cuando se usa en politerapia, seguido por un descanso de 1 semana, administrado como tanda de 3 semanas.
3. 800 mg/m^2 v.o. dos veces al día 5 días a la semana durante la radioterapia como radiosensibilizador.

Precauciones especiales. En pacientes estables previamente que reciben tratamiento con anticoagulantes orales aumentan el TP y el INR. Cuando el paciente recibe capecitabina, hay que controlar con mayor frecuencia el TP/INR. Los pacientes con una alteración renal moderada (CCr = 30-50 ml/min) necesitan una reducción del 25 % de la dosis: la diarrea puede ser intensa y necesitar una reposición hidroelectrolítica. La incidencia y la intensidad pueden ser mayores en pacientes mayores de 80 años. En caso de aparición de efectos tóxicos graves o repetidos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento y reducir las dosis posteriores. Deben controlarse los valores de fenitoína porque pueden producirse concentraciones elevadas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes, pero cuan do la capecitabina se usa como monoterapia, suelen ser leves o moderados, predominando la anemia. Es frecuente la neutrocitopenia cuando se usa en politerapia y puede asociarse a fiebre neutrocitopénica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Tanto las náuseas (45 %) como los vómitos (35 %) son frecuentes, pero no suelen ser graves. La diarrea es frecuente (55 %); hasta en un 15 % de los pacientes es grave o

pone en riesgo la vida. Pueden observarse trastornos de la motilidad gastrointestinal, entre ellos íleo, y se han documentado casos de enterocolitis necrosante. El dolor abdominal es de esporádico a frecuente, así como la anorexia (26 %). La hiperbilirrubinemia es habitual (48 %), pero sólo en ocasiones es grave o representa un riesgo para la vida.

3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente el exantema de manos y pies (síndrome mano-pie; 54 %), que puede ser grave. La dermatitis también es frecuente (27 %), así como la estomatitis, pero por lo general no son graves. En ocasiones se observa irritación ocular y lagrimeo.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La astenia es frecuente.
   - **b.** Las parestesias se observan de forma ocasional.
   - **c.** La fiebre es esporádica.
   - **d.** La cefalea o el mareo son esporádicos.
   - **e.** Es posible que se produzca cardiotoxicidad, al igual que con cualquier pirimidina fluorada.

CARBOPLATINO

Otros nombres. Paraplatino, CBDCA.

Mecanismo de acción. Unión covalente al ADN.

Indicaciones principales. Cáncer de ovario, endometrio, mama, vejiga y pulmón, y otros tumores malignos en los que el cisplatino es activo.

Dosis y pauta habitual. Suele preferirse la dosis del área bajo la curva (AUC, fórmula de Calvert).

1. El AUC objetivo suele ser de 4 a 6, según el tratamiento previo y de otros fármacos que vayan a usarse. Dosis de administración (mg) = (AUC objetiva) × ([aclaramiento de creatinina] + 25). La dosis se administra en infusión intravenosa durante 15 min a 60 min, y se repite cada 4 semanas.
2. Se han utilizado dosis superiores de hasta 1 600 mg/m^2 divididas en varios días seguidas de protección con hemocitoblastos (p. ej., trasplante de médula ósea).

Precauciones especiales. El carboplatino produce mucha menos toxicidad renal que el cisplatino, por lo que no se requiere una pauta de hidratación enérgica ni forzar la diuresis. Si no se utiliza la dosis AUC, se reducirá la dosis a 250 mg/m^2 para un aclaramiento de creatinina de 41 ml/min a 59 ml/min, y a 200 mg/m^2 para un aclaramiento de 16 ml/min a 40 ml/min.

Se han documentado reacciones de tipo anafiláctico al carboplatino, que pueden producirse pocos minutos después administrarse el fármaco. Las reacciones a la infusión suelen aparecer tras varios meses de tolerancia al fármaco. Para aliviar los síntomas, se han utilizado epinefrina, corticoesteroides, antihistamínicos y la administración de líquidos. Pueden ser útiles las pruebas cutáneas para comprobar la hipersensibilidad (v. tabla 26-2).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La anemia, la granulocitopenia y la trombocitopenia son frecuentes y limitantes de la dosis. Pueden

necesitarse transfusiones de eritrocitos o epoetina. La trombocitopenia aparecer de forma tardía (días 18-28).

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero estos últimos (65 %) no son tan habituales ni tan intensos como con el cisplatino, y pueden controlarse con pautas antieméticas mixtas. Es frecuente observar alteraciones de la función hepática. El dolor gastrointestinal es esporádico.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es poco frecuente y la mucositis, muy inusual.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Las reacciones relacionadas con la infusión son esporádicas, pero pueden ser graves. Entre ellas, pueden observarse exantema, urticaria, prurito y, en algunas ocasiones, broncoespasmo e hipotensión. Los protocolos de desensibilización pueden permitir continuar el tratamiento con carboplatino, pero deben realizarse con una observación muy rigurosa (v. «Precauciones especiales»).
5. *Otros efectos:*
   - **a**. Las neuropatías periféricas o la neurotoxicidad central son poco frecuentes.
   - **b.** Las complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia, accidentes cerebrovasculares) son poco frecuentes.
   - **c.** El síndrome hemolítico urémico es muy poco frecuente.
   - **d.** Alteraciones de los túbulos renales: en ocasiones aumentan el nitrógeno ureico en sangre (BUN, *blood urea nitrogen*) o la creatinina sérica. Más habitual es la pérdida de electrólitos con disminuciones de las concentraciones séricas de sodio, potasio, calcio y magnesio.

CARMUSTINA

Mecanismo de acción. La alquilación y carbamilación por metabolitos de la carmustina interfiere en la síntesis y la función del ADN, el ARN y las proteínas. La carmustina es liposoluble y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Indicaciones principales

1. Tratamiento sistémico:
   - **a.** Tumores cerebrales.
   - **b.** Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos.
   - **c.** Melanoma.
2. Disco implantable impregnado de carmustina: glioblastoma multiforme.

Dosis y pautas habituales

1. Tratamiento sistémico:
   - **a.** Se administran 200 mg/m^2 a 400 mg/m^2 i.v. en forma de infusión de 30 min a 45 min, cada 6 a 8 semanas. La dosis suele fraccionarse y administrarse durante 2 o 3 días. Hay quien recomienda limitar la dosis acumulativa a 1 000 mg/m^2, para limitar la toxicidad renal y pulmonar.
   - **b.** Se han utilizado dosis superiores, de hasta 600 mg/m^2, con hemocitoblastos de último recurso (p. ej., trasplante medular o de hemocitoblastos de sangre periférica).

2. Presentación en disco implantable impregnado de carmustina: se aplican hasta ocho discos (cada uno de ellos con 7,7 mg de carmustina) a la superficie de la cavidad de la resección tras la extirpación del tumor.

Precauciones especiales (tratamiento sistémico). Debido a la mielosupresión tardía (3 a 6 semanas), no debe administrarse el fármaco con una frecuencia superior a cada 6 semanas. Antes de repetir el tratamiento, se esperará a que los recuentos de trombocitos y granulocitos regresen a los recuentos normales. La amfotericina B puede aumentar la posibilidad de que se produzca nefrotoxicidad, broncoespasmo e hipotensión.

Efectos secundarios

1. Tratamiento sistémico:

a. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión es tardía y suele ser bifásica, con el nadir a las 3 a 6 semanas; puede ser acumulativa con dosis sucesivas. La recuperación puede prolongarse varios meses. El tratamiento con dosis elevadas necesita hemocitoblastos de protección.

b. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Aparecen 2 h después del tratamiento y duran 4 a 6 h; son frecuentes.

c. *Efectos mucocutáneos:*

(1) El enrojecimiento facial y la sensación urente en el punto de punción intravenosa pueden deberse al alcohol utilizado para reconstituir el fármaco; es frecuente cuando la inyección es rápida.

(2) Es frecuente la hiperpigmentación cutánea tras el contacto accidental.

d. *Otros efectos:*

(1) La hepatotoxicidad es poco frecuente, pero puede ser grave.

(2) La fibrosis pulmonar es poco frecuente con dosis bajas, pero la frecuencia aumenta con dosis superiores a 1 000 mg/m^2.

(3) Es posible que aparezca una neoplasia secundaria.

(4) La nefrotoxicidad se produce con poca frecuencia en dosis menores de 1 000 mg/m^2.

(5) Con tratamiento en dosis elevadas, son frecuentes la encefalopatía, la hepatotoxicidad y la toxicidad pulmonar, que limitarán la dosis. De forma ocasional puede aparecer enfermedad venooclusiva hepática.

2. Disco implantable impregnado de carmustina. Se ha registrado toxicidad limitada más allá de la esperada por la craneotomía. Se ha observado infección intracraneal grave en el 4 % de los pacientes, en comparación con el 1 % observado en pacientes tratados con placebo. También puede observarse edema cerebral sin respuesta a los esteroides en un porcentaje similar de pacientes. Puede producirse alteración de la cicatrización de las heridas. Pueden detectarse restos del disco durante muchos meses después de la implantación.

CETUXIMAB

Otros nombres. Anticuerpo frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), C225.

Mecanismo de acción. Anticuerpo del EGFR que bloquea el punto de unión al

ligando e inhibe la proliferación celular. Se cree que puede ser más útil en los tumores que sobreexpresan el EGFR, pero la relación con el porcentaje de células positivas o la intensidad de la expresión de EGFR es escasa.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de cabeza y cuello, combinado con radioterapia o tras el fracaso del tratamiento basado en el platino.
2. Cáncer de colon cuando *KRAS* es un gen natural (wild type), tras el fracaso de pautas basadas en irinotecán y oxaliplatino. Suele usarse combinado con irinotecán u otras pautas de citostáticos.
3. Cáncer de pulmón si hay amplificación de EGFR.

Dosis y pauta habituales. Comenzar con una dosis inicial de 400 mg/m^2 i.v. durante 2 h el día 1. A continuación, se administran dosis de mantenimiento de 250 mg/m^2 i.v. durante 1 h cada semana. Puede administrarse en combinación con otros fármacos.

Precauciones especiales. Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la infusión (3 %), algunas mortales. Se recomienda un período de observación de 1 h tras una infusión de cetuximab. Se ha observado parada cardiorrespiratoria o muerte súbita en el 2 % de los pacientes tratados con cetuximab en combinación con radioterapia. En el 10 % al 15 % de los pacientes, se detecta hipomagnesemia grave, y en todos los pacientes deben controlarse las concentraciones de magnesio durante la persistencia del cetuximab (8 semanas).

En todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que podrían ser candidatos al tratamiento con cetuximab hay que comprobar si existen mutaciones de *KRAS* y *BRAF* en los tumores. Si se detecta una mutación de *KRAS* en el codón 12 o 13 o una mutación V600E de *BRAF,* no debe administrarse cetuximab, ya que es improbable que sea beneficioso para el paciente.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* En ocasiones, se observan leucocitopenia y anemia.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento son esporádicos; el dolor abdominal es frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la aparición de una erupción acneiforme (76 %). La estomatitis es esporádica cuando el fármaco se usa en monoterapia, pero es universal cuando se utiliza combinado con radioterapia. Puede observarse una dermatitis grave por la radiación cuando se usa al mismo tiempo que la radioterapia.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La astenia es frecuente; la cefalea y el dolor lumbar son esporádicos.
   - **b.** En ocasiones produce adelgazamiento, edema periférico y deshidratación.
   - **c.** Las reacciones relacionadas con la infusión con reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos o disnea son de esporádicas a frecuentes (~20 %), y pueden llegar a ser graves.
   - **d.** Los anticuerpos antiquiméricos humanos (HACA, *human antichimeric antibodies*) son poco habituales.

e. Suele producirse depleción electrolítica, fundamentalmente hipomagnesemia. La hipomagnesemia suele ser grave.

CICLOFOSFAMIDA

Otros nombres. CX.

Mecanismo de acción. El metabolismo de la ciclofosfamida por enzimas de los microsomas hepáticos produce metabolitos alquilantes activos. El efecto principal de la ciclofosfamida probablemente se produce sobre el ADN.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama, pulmón, ovario, testículo y vejiga.
2. Sarcomas óseos y de partes blandas.
3. Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos.
4. Leucemias linfocíticas aguda y crónica.
5. Macroglobulinemia de Waldenström.
6. Neuroblastoma y tumor de Wilms de la infancia.
7. Neoplasias trofoblásticas gestacionales.
8. Mieloma múltiple.

Dosis y pautas habituales

1. 1 000 a 1 500 mg/m^2 i.v. cada 3 a 4 semanas, *o*
2. 400 mg/m^2 v.o. los días 1 a 5 cada 3 a 4 semanas, *o*
3. 60 a 120 mg/m^2 v.o.
4. Las pautas con dosis elevadas (4-7 g/m^2 dividido en 4 días) son para investigación, y sólo deben utilizarse con algún tipo de protección con hemocitoblastos (p. ej., trasplante de médula ósea) y protección de la vejiga con mesna.

Precauciones especiales. Se administrarán las dosis por la mañana, se mantendrá un aporte de líquidos intenso y el paciente vaciará la vejiga varias veces al día para disminuir la posibilidad de aparición de cistitis.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son limitantes de la dosis. Los trombocitos se respetan relativamente. El nadir se alcanza aproximadamente 10 a 14 días después de la dosis intravenosa, con recuperación hacia el día 21.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes con grandes dosis intravenosas, y menos habituales tras las dosis orales. Los síntomas empiezan varias horas después del tratamiento y terminan al día siguiente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la alopecia reversible, que suele empezar a las 2 a 3 semanas. La piel y las uñas pueden oscurecerse. La mucositis es poco frecuente.
4. *Lesión vesical.* En el 5 % al 10 % de los pacientes tratados puede producirse cistitis hemorrágica o no hemorrágica. Suele ser reversible con la interrupción del fármaco, pero puede persistir y causar fibrosis o la muerte. La frecuencia disminuye con un intenso aporte de líquidos y la administración matutina del fármaco. El mesna protegerá de este efecto.

5. *Otros efectos:*

a. Inmunodepresión frecuente.

b. La amenorrea y la azoospermia son habituales.

c. La inhibición de la hormona antidiurética (vasopresina) sólo es importante con dosis muy elevadas.

d. La fibrosis pulmonar intersticial es poco frecuente.

e. Es posible que aparezca una neoplasia secundaria.

f. Con el tratamiento en dosis elevadas se produce cardiotoxicidad aguda que puede ser mortal. Entre las alteraciones se encuentran el derrame pericárdico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la disminución del voltaje del electrocardiograma (ECG) y la aparición de microtrombos de fibrina en capilares cardíacos con lesión endotelial y necrosis hemorrágica.

CISPLATINO

Otros nombres. *cis*-Diaminodicloroplatino (II), DDP, CDDP.

Mecanismo de acción. Similar a los alquilantes en cuanto a la unión y entrecruzamiento en cadenas de ADN.

Indicaciones principales. Suele utilizarse en combinación con otros fármacos citotóxicos.

1. Carcinoma de testículo, ovario, endometrial, cervicouterino, vesical, de cabeza y cuello, gastrointestinal y pulmonar.

2. Sarcomas óseos y de partes blandas.

3. Linfoma no hodgkiniano.

Dosis y pautas habituales

1. Se administran 40 mg/m^2 a 120 mg/m^2 i.v. el día 1 en forma de infusión cada 3 semanas.

2. Se administran 15 mg/m^2 a 20 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 en forma de infusión cada 3 a 4 semanas.

Precauciones especiales. No debe administrarse si la concentración de creatinina sérica es superior a 1,5 mg/dl. Puede producirse lesión tubular renal irreversible si no se mantiene una diuresis intensa, sobre todo con dosis mayores (> 40 mg/m^2) y con la administración simultánea de otros fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos. Con dosis superiores, es obligatoria la diuresis con manitol con o sin furosemida, más una hidratación intensa.

1. Un método aceptable para la hidratación en pacientes sin alteración cardiovascular para dosis de cisplatino de hasta 80 mg/m^2 es:

a. Tras la micción del paciente, se iniciará la infusión de solución glucosada al 5 % en solución salina medio normal con cloruro potásico (KCl), 20 mEq/l, y sulfato de magnesio ($MgSO_4$), 1 g/l (8 mEq/l); se administra a un ritmo de 500 ml/h, durante 1,5 l a 2 l.

b. Tras 1 h de infusión, se administran 12,5 g de manitol en bolo.

c. Inmediatamente después, se inicia la administración de cisplatino (mezclado en solución salina normal a 1 mg/ml), y se infunde durante 1 h a través del lado de la vía intravenosa, mientras se continúa con la

hidratación.

d. Se administra manitol adicional (12,5-50 g) en embolada si es necesario para mantener una diuresis de 250 ml/h mientras dura la hidratación. Si el paciente presenta una diuresis de menos de 1 l, o aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, pueden administrarse 40 mg de furosemida.

2. Si se administran dosis de más de 80 mg/m^2, se recomienda una hidratación más enérgica:

a. Tras la micción del paciente, se inicia la infusión de solución glucosada al 5 % en solución salina medio normal con 20 mEq/l de KCl y 1 g/l (8 mEq/l) de MgSO4; se administrarán 2,5 l a 3 l a una velocidad de 500 ml/h.

b. Tras 1 h de infusión, se administran 25 g de manitol en infusión rápida.

c. Se mantiene la hidratación.

d. Si la diuresis es inferior a 250 ml/h tras 2 h de hidratación, se iniciará la administración de cisplatino (mezclado en solución salina normal, a 1 mg/ml) y se infundirá durante 1 h a 2 h (1 mg/m^2/min) a través del lado de la vía intravenosa, mientras se mantiene la hidratación.

e. Si es necesario, se administrará manitol adicional (12,5-50 g en embolada) para mantener una diuresis de 250 ml/h mientras dura la hidratación. Si el paciente orina menos de 1 l, o aparecen signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, pueden administrarse 40 mg de furosemida.

3. En pacientes con síntomas o con un diagnóstico alteración cardiovascular (fracción de eyección < 45 %), puede utilizarse un menor ritmo de hidratación, siempre que se limite la dosis de cisplatino (p. ej., < 60 mg/m^2). Una alternativa es la administración de carboplatino.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Relativamente leves o moderados, según la dosis. La ausencia relativa de mielosupresión y otros efectos hematológicos permite usar el cisplatino en dosis completas con fármacos que causan más mielosupresión. La anemia es frecuente y puede tener un componente hemolítico; suele ser sensible al tratamiento con epoetina.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Alrededor de 1 h después de iniciar la administración del cisplatino suelen aparecer vómitos intensos que con frecuencia no responden al tratamiento, y que suelen durar 8 h a 12 h. En ocasiones, se observan náuseas prolongadas, vómitos y otros efectos gastrointestinales. Todos estos efectos pueden reducirse al mínimo si se utiliza una pauta antiemética mixta (v. cap. 26).

3. *Efectos mucocutáneos.* Ninguno.

4. *Lesión tubular renal.* Puede producirse nefrotoxicidad aguda reversible y, en ocasiones, irreversible, sobre todo si se descuidan la hidratación y la diuresis. Los antibióticos nefrotóxicos aumentan el riesgo de que se produzca insuficiencia renal aguda.

5. *Ototoxicidad.* Es frecuente observar la aparición de hipoacusia para los tonos agudos, aunque la hipoacusia importante para las frecuencias vocales sólo es ocasional. Los acúfenos son poco frecuentes.
6. *Alteraciones electrolíticas graves.* Puede observarse una importante hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia hasta varios días después del tratamiento.
7. *Anafilaxia.* Puede producirse tras varias dosis. Responde a la epinefrina, los antihistamínicos y los corticoesteroides.
8. *Otros efectos:*
   a. Las neuropatías periféricas son clínicamente importantes; son frecuentes los signos y síntomas con dosis acumulativas superiores a 300 mg/m^2.
   b. La hiperuricemia es poco frecuente y discurre en paralelo a la insuficiencia renal.
   c. En ocasiones se observa disfunción autónoma con hipotensión ortostática sintomática.

CITARABINA

Otros nombres. Arabinósido de citosina, ara-C.

Mecanismo de acción. La citarabina es un antimetabolito análogo de la pirimidina que, cuando se fosforila a ara-CTP, es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa.

Indicaciones principales

1. Leucemia aguda no linfocítica.
2. Leucemia o linfoma meníngeos.

Dosis y pautas habituales

1. Inducción: 100 (mg/m^2)/día a 200 (mg/m^2)/día i.v. en forma de infusión continua durante 5 a 7 días, en combinación con otros fármacos.
2. Mantenimiento: 100 mg/m^2 s.c. cada 12 h durante 4 a 5 días cada 4 semanas, con otros fármacos.
3. Por vía intratecal:
   a. 40 mg/m^2 a 50 mg/m^2 de citarabina, no encapsulada, cada 4 días en diluyente isotónico amortiguado con conservantes.
   b. 50 mg de citarabina liposómica que se repite en 14 a 28 días.
4. Dosis elevada:
   a. Inducción: 2 g/m^2 a 3 g/m^2 i.v. durante 1 h a 2 h cada 12 h, hasta doce dosis.
   b. Consolidación: 3 g/m^2 i.v. durante 3 h cada 12 h los días 1, 3 y 5.

Precauciones especiales. Ninguna para las dosis habituales. Si la dosis es elevada, se administrará en infusión de 1 h a 3 h. La infusión más prolongada aumenta la toxicidad. La toxicidad sobre el SNC aumenta en los pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina. La citarabina liposómica sólo debe utilizarse por vía intratecal.

Efectos secundarios (sólo para dosis habituales)

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Produce leucocitopenia y trombocitopenia limitantes de la dosis, con un nadir 7 a 10 días después de

finalizado el tratamiento, y con recuperación durante las 2 semanas siguientes, según el nivel de depresión. La megaloblastosis es frecuente.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes, sobre todo si el fármaco se administra en embolada o infusión rápida.
3. *Efectos mucocutáneos.* En ocasiones se produce estomatitis.
4. *Otros efectos:*
   a. La observación de un síndrome seudogripal con fiebre, artralgias y, a veces, exantema, es esporádica.
   b. En muy algunas ocasiones aparece una disfunción hepática leve.

Efectos secundarios (dosis elevada)

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Casi siempre.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* Mucositis ocasional o frecuente. La queratoconjuntivitis es habitual; los colirios de glucocorticoides pueden mejorar o evitar este efecto en algunos pacientes.
4. *Neurotoxicidad.* Es frecuente la aparición de toxicidad cerebelosa, sobre todo en los pacientes ancianos, aunque suele ser leve y reversible. Sin embargo, en alguna ocasión ha sido grave y permanente o mortal.
5. *Toxicidad hepática con ictericia colestásica.* Poco frecuente.

CLADIBRINA

Otros nombres. 2-Clorodesoxiadenosina.

Mecanismo de acción. La cladibrina es un análogo de la desoxiadenosina con una gran especificidad celular por las células linfoides. Es resistente al efecto de la adenosina desaminasa. Se acumula en las células en forma de trifosfato, se incorpora al ADN e inhibe las enzimas de reparación del ADN y la síntesis del ARN. También produce depleción del dinucleótido nicotinamida adenina. El efecto es independiente de la división celular.

Indicaciones principales. Tricoleucemia, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström y, posiblemente, otras neoplasias linfoides.

Dosis y pautas habituales

1. 0,09 (mg/kg)/día (3,33 mg/m^2) i.v. en infusión continua durante 7 días.
2. 0,14 (mg/kg)/día (5,2 mg/m^2) i.v. en infusión de 2 h durante 5 días.
3. 0,14 (mg/kg)/día (5,2 mg/m^2) s.c. durante 5 días.
4. 0,12 (mg/kg)/día i.v. × 3, junto con ciclofosfamida, 250 mg/m^2 i.v. × 3 cada 28 días hasta seis tandas (para la leucemia linfocítica crónica con deleción génica TP53 [17p13]).

Precauciones especiales. Se administrarán 300 mg/día de alopurinol como profilaxis contra la hiperuricemia. En ocasiones se producen infecciones oportunistas, que deben someterse a una observación rigurosa.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Es frecuente una supresión moderada de granulocitos. La depresión medular con leucocitopenia y trombocitopenia puede prolongarse durante más de 1 año. Son frecuentes las

infecciones graves. La depresión intensa de recuentos de grupos de diferenciación (CD) 4 y 8 es habitual, y suele prolongarse durante más de 1 año. Pueden aparecer infecciones oportunistas, entre ellas, herpes, infecciones fúngicas e infección por *Pneumocystis,* que deben controlarse. En ocasiones se aplican de forma sistemática medidas profilácticas contra una o más de estas infecciones, entre ellas la administración de aciclovir, 400 mg dos veces al día, y trimetoprim-sulfametoxazol, un comprimido de doble potencia dos veces al día 2 a 3 días a la semana. En ocasiones aparece anemia hemolítica autoinmunitaria y púrpura trombocitopénica inmunitaria; la aplasia eritroide pura es poco frecuente.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son habituales las náuseas leves con disminución del apetito, aunque no son de esperar los vómitos. Puede producirse un ligero aumento reversible de las pruebas de función hepática.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente el exantema, y a veces aparecen reacciones en el lugar de la inyección.
4. *Otros efectos:*
   a. Es frecuente la fiebre, posiblementee debida a la liberación de pirógenos por las células tumorales.
   b. La astenia es habitual. La cefalea, el mareo, el insomnio, las mialgias y las artralgias son síntomas esporádicos.
   c. En ocasiones, aparecen edema y taquicardia.
   d. La tos, la disnea y los ruidos respiratorios anómalos son poco frecuentes.

CLOFARABINA

Mecanismo de acción. La clofarabina es un análogo nucleosídico (un derivado de la adenina), un potente inhibidor de la ribonucleótido reductasa. También inhibe la síntesis de ADN polimerasas y ADN. Aumenta el trifosfato de arabinosil-citosina (ara-CTP) cuando se usa con citarabina.

Indicaciones principales

1. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños y jóvenes (1-21 años) con recidiva o sin respuesta a otros tratamientos.
2. Leucemia linfoblástica aguda o mieloide aguda (LMA) en los adultos.

Dosis y pauta habituales

1. 50 (mg/m^2)/día i.v. durante 2 h, durante 5 días consecutivos. Puede repetirse en 2 a 6 semanas.
2. 40 mg/m^2 i.v. durante 1 h (días 2-6), seguido a las 4 h por citarabina, 1 g/m^2 i.v. en infusión durante 2 h (días 1-5), en adultos con LMA.
3. 30 (mg/m^2)/día i.v. durante 1 h durante 5 días en adultos mayores con LMA y factores pronósticos desfavorables. Para la inducción de nuevo (día 29) o la consolidación (en la recuperación de recuentos), se reduce la dosis a 20 (mg/m^2)/día i.v. durante 5 días (máximo de seis tandas).

Precauciones especiales. Con la administración de clofarabina, se ha observado la aparición de síndrome de extravasación capilar o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes la pancitopenia, así como la neutrocitopenia febril y las infecciones documentadas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente que aparezcan náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El aumento de los valores de transaminasas es habitual y puede ser grave (grado 3 a 4); la ictericia es esporádica. La anorexia es frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* La dermatitis inespecífica y el prurito son frecuentes. En algunas ocasiones se produce eritrodisestesia palmoplantar.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Aparecen artralgias y dolor lumbar en algunas ocasiones.
   - **b.** El aumento de la creatinina es poco o muy poco frecuente.
   - **c.** La astenia es frecuente, en cambio el letargo es esporádico.
   - **d.** La rubefacción y la hipotensión pueden ser de esporádicas a frecuentes.

CLORAMBUCILO

Mecanismo de acción. El clorambucilo es un alquilante clásico, que ejerce su efecto principal sobre el ADN preformado.

Indicaciones principales

1. Leucemia linfocítica crónica.
2. Linfoma no hodgkiniano de bajo grado. **Dosis y pauta habituales**

1. Se administran 3 (mg/m^2)/día a 4 (mg/m^2)/día v.o., hasta que se observa respuesta o aparecen citopenias; si es necesario, se mantendrá con 1 (mg/m^2)/día a 2 (mg/m^2)/día v.o.
2. Se administran 30 mg/m^2 v.o. una vez cada 2 semanas (con o sin prednisona, 80 mg/m^2 v.o. los días 1 a 5).

Precauciones especiales. Pueden aumentar los efectos secundarios si antes se usan barbitúricos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Limitan la dosis y pueden ser prolongados.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Pueden observarse con dosis superiores, pero son poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema es poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Acné; aumento del riesgo de infecciones micóticas bucales, rectales y vaginales. Con el uso continuo, el grosor de la piel aumenta y aparecen estrías.
4. *Inhibición del eje suprarrenal-hipofisario.* Cuando se retiran los corticoesteroides puede aparecer insuficiencia suprarrenal. Este problema no es frecuente con las pautas intermitentes.
5. *Efectos metabólicos.* Depleción de potasio, retención de sodio y líquidos, diabetes, aumento del apetito, pérdida de masa muscular, miopatía, aumento de peso, osteoporosis y manifestaciones cushingoides. La frecuencia depende de la dosis y la duración del tratamiento.
6. *Otros efectos:*

a. Son frecuentes los efectos sobre el SNC, entre ellos la euforia, la depresión y el insomnio, que pueden progresar a demencia o a psicosis manifiesta.

b. Suele aumentar la predisposición a las infecciones.

c. No es habitual que los pacientes presenten catarata subcapsular, pero se han observado cuando se utilizan en la profilaxis y el tratamiento de la emesis provocada por fármacos.

DACARBAZINA

Otros nombres. Imidazol carboxamida, DIC.

Mecanismo de acción. Aunque no se tiene la certeza, probablemente interactúa con macromoléculas preformadas mediante alquilación. Inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Indicaciones principales

1. Melanoma.

2. Sarcomas de partes blandas.

3. Linfoma de Hodgkin.

Dosis y pautas habituales

1. 150 mg/m^2 a 200 mg/m^2 en bolo o en infusión rápida los días 1 a 5 cada 3 a 4 semanas, *o*

2. 400 mg/m^2 a 500 mg/m^2 en embolada o infusión rápida los días 1 y 2 cada 3 a 4 semanas, *o*

3. 200 (mg/m^2)/día i.v. como infusión continua de 96 h.

Precauciones especiales

1. Se administrará con precaución para evitar la extravasación, ya que puede producirse lesión tisular.

2. El dolor venoso a lo largo del lugar de inyección puede reducirse diluyendo la dacarbazina en 100 ml a 200 ml de solución glucosada al 5 % e infundiendo en 30 min, en lugar de hacerlo rápidamente. La aplicación de hielo también puede disminuir el dolor.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Leves a moderados. Esto permite usar la dacarbazina en dosis completas con otros fármacos que causan mielosupresión.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes e intensos, pero su intensidad disminuye con cada dosis diaria siguiente. Aparecen en 1 h a 3 h, y duran hasta 12 h.

3. *Efectos mucocutáneos.* Si se produce extravasación del fármaco, puede causarse lesión tisular moderadamente grave. La alopecia es frecuente. El exantema eritematoso o urticariforme es poco habitual.

4. *Otros efectos:*

a. Es poco frecuente observar un síndrome seudogripal con fiebre, mialgias y malestar que dura varios días.

b. La hepatotoxicidad es poco frecuente.

DACTINOMICINA

Otros nombres. Actinomicina D, ACT-D.

Mecanismo de acción. La dactinomicina se une al ADN e inhibe la síntesis de ARN dependiente del ADN. Inhibición de la topoisomerasa I.

Indicaciones principales

1. Neoplasias trofoblásticas gestacionales.
2. Tumor de Wilms, rabdomiosarcoma de la infancia y sarcoma de Ewing.

Dosis y pautas habituales

1. Niños: 0,40 (mg/m^2)/día a 0,45 (mg/m^2)/día (hasta un máximo de 0,5 mg) i.v., durante 5 días cada 3 a 5 semanas.
2. Adultos:
   - **a.** 0,40 mg/m^2 a 0,45 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 cada 2 a 3 semanas.
   - **b.** 0,5 mg/día i.v. durante 5 días cada 3 a 5 semanas.
   - **c.** 0,5 mg/día i.v. durante 2 días cada 2 semanas (en politerapia).

Precauciones especiales

1. Se administrará en embolada lenta a través del lado de una infusión intravenosa, procurando evitar la extravasación, ya que produce una lesión grave de partes blandas.
2. Si se administra en torno a una infección por sarampión o herpes zóster, puede producirse una enfermedad generalizada grave que, en ocasiones, causa la muerte.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Las citopenias pueden ser graves y limitantes de las dosis. Aparecen en la primera semana de tratamiento, pero pueden no llegar al punto más bajo (nadir) hasta los 21 días.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Suelen aparecer vómitos intensos durante las primeras horas después de la administración del fármaco, y duran hasta 24 h.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la aparición de eritema, hiperpigmentación y descamación cutánea con potenciación por la radioterapia previa o coincidente. La mucositis bucofaríngea se ve potenciada por la radioterapia previa o coincidente. La alopecia es habitual. Con la extravasación del fármaco, se produce lesión tisular moderadamente grave.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La depresión mental es poco frecuente.
   - **b.** Enfermedad venooclusiva hepática, peor con dosis superiores y tandas más cortas (p. ej., dosis única de 2,5 mg frente a 5 días de 0,5 mg/día).

DARBEPOETINA

Otros nombres. Darbepoetina α.

Mecanismo de acción. La darbepoetina es una proteína estimulante de la eritropoyesis, estrechamente relacionada con la eritropoyetina, que se produce en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Posee la misma actividad biológica que la eritropoyetina endógena, y produce la eritropoyesis estimulando la división y diferenciación de células progenitoras

eritroides afectadas.

Indicaciones principales

1. Anemia causada por quimioterapia coincidente en pacientes con neoplasias no mieloides, cuando la curación no es el resultado previsto.
2. Anemia por síndromes mielodisplásicos (SMD) de escaso riesgo.
3. Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.

Dosis y pautas habituales

1. En pacientes con anemia durante la quimioterapia, si la hemoglobina es menor de 10 o con SMD de escaso riesgo:
   a. 500 µg en inyección s.c. cada 3 semanas (pauta utilizada en SMD), *o*
   b. 2,25 µg/kg por semana en inyección subcutánea.
2. Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica: dosis inicial de 0,45 µg/kg a la semana en inyección i.v. o s.c. Se recomiendan ajustes crecientes o decrecientes de la dosis del 2 % al 40 % para mantener la hemoglobina por debajo de 12.

Precauciones especiales. Existe un mayor riesgo de muerte, episodios cardiovasculares graves e ictus cuando los estimulantes de la eritropoyesis se administran para valores objetivo de hemoglobina de 13 g/dl o superiores en la insuficiencia renal crónica. En algunos estudios, los estimulantes de la eritropoyesis acortan la supervivencia o aumentan la progresión tumoral, y para disminuir estos riesgos, así como el riesgo de episodios cardiovasculares o trombovasculares graves, se usará la menor dosis necesaria para evitar la transfusión de hematíes. Debido a estos riesgos, los hospitales y quienes realicen las prescripciones deben participar y cumplir con el ESA APPRISE Oncology Program (www.esa-apprise.com), para prescribir o administrar estimulantes de la eritropoyesis a pacientes con cáncer. Están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada o hipersensibilidad conocida a la albúmina o productos derivados de células de mamíferos. Puede producirse una reacción alérgica o anafiláctica grave. Se han documentado muy pocos casos de aplasia eritroide pura.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* No se observa mielosupresión, salvo casos ocasionales de aplasia eritroide pura. Las complicaciones tromboembólicas son poco frecuentes, aunque pueden observarse episodios cardiovasculares graves e ictus.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La aparición de diarrea es esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantemas o urticaria poco frecuentes. El prurito es ocasional.
4. *Otros efectos:*
   a. Cardiovasculares: en ocasiones, puede producirse hipertensión asociada a un aumento importante del hematócrito; el riesgo es mayor en pacientes con hipertensión preexistente. El dolor torácico es poco frecuente, y el infarto de miocardio, poco o muy poco frecuente. La aparición de edema es ocasional.
   b. Neurológicos: las convulsiones, el ictus y los accidentes isquémicos

transitorios son muy poco frecuentes.

c. El síndrome seudogripal es muy poco o poco frecuente. En ocasiones, sólo hay fiebre.

DASATINIB

Mecanismo de acción. El dasatinib inhibe múltiples tirosina cinasas de receptores, entre ellas Bcr-Abl y la familia SRC. Se cree que se une a múltiples conformaciones de la ABL cinasa.

Indicaciones principales

1. LMC, fase crónica, de nuevo diagnóstico
2. Leucemia mieloide en la fase crónica, acelerada, blástica (mieloide o linfoide), que no responde o presenta intolerancia al tratamiento previo que incluye imatinib
3. LLA que es Ph+ y que no responde al tratamiento previo.
4. LLA que es Ph+, recién diagnosticada, en combinación con quimioterapia (en investigación).

Dosis y pautas habituales

1. LMC de fase crónica: 100 mg/día v.o. Las dosis se aumentan o se reducen en incrementos de 20 mg según sea necesario.
2. LMC en fase de aceleración, LMC en fase blástica o LLA Ph+: 140 mg/día v.o.

Precauciones especiales. No debe administrarse a pacientes con prolongación del intervalo QT o con riesgo de presentarlo.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* En todos los pacientes es frecuente la aparición de neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia. La hemorragia es frecuente y en ocasiones, grave, pero se observa principalmente en las fases de aceleración o blástica. El fármaco se usará con precaución en pacientes que necesitan antiagregantes trombocíticos o anticoagulantes. La neutrocitopenia febril es poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son esporádicos, pero casi nunca graves. La diarrea es frecuente, pero en muy raras ocasiones es grave. El dolor abdominal es habitual y el estreñimiento es ocasional.
3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis se produce de forma esporádica. En ocasiones, se observan algunas enfermedades cutáneas.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: la retención de líquido es frecuente y en ocasiones, grave. Los derrames pleurales son esporádicos, y los pericárdicos, frecuentes. El edema pulmonar grave es muy poco frecuente. La repolarización ventricular prolongada (prolongación del intervalo QT) es poco frecuente y casi nunca es grave.
   - **b.** Respiratorios: son frecuentes la disnea, la tos y las infecciones de las vías respiratorias superiores.
   - **c.** Neurológicos: la neuropatía periférica es esporádica; la cefalea es frecuente.

d. El dolor osteomuscular y las mialgias pueden ser desde esporádicas a frecuentes.

e. La fiebre es poco frecuente; la astenia es habitual.

f. La hipofosfatemia es ocasional. La hipopotasemia y la hipocalcemia son poco frecuentes. Raras veces se observan valores alterados de las transaminasas o elevación de la bilirrubina.

DAUNORUBICINA

Otros nombres. Daunomicina, rubidomicina, DNR.

Mecanismo de acción. La daunorubicina provoca la rotura de la cadena de ADN mediada por los efectos de la antraciclina sobre la topoisomerasa II, así como intercalación del ADN e inhibición de la ADN polimerasa.

Indicaciones principales. LMA, LLA.

Dosis y pautas habituales

1. Embolada de 60 mg/m^2 a 90 mg/m^2 los días 1, 2 y 3, en combinación con otros fármacos, como tratamiento de inducción en la LMA. La segunda tanda puede administrarse con la misma dosis o con una dosis inferior si no han desaparecido los blastos hacia el día 15.
2. Embolada de 45 mg/m^2 a 60 mg/m^2 en varias pautas de politerapia, como tratamiento de inducción en la LLA.

Precauciones especiales

1. Se administrará en varios minutos en el lado de una infusión intravenosa, procurando evitar la extravasación. La lesión tisular local grave puede desembocar en una úlcera cutánea, y puede producirse necrosis con la extravasación subcutánea.
2. No debe administrarse si el paciente tiene una alteración importante de la función cardíaca (fracción de eyección < 45 %), angina de pecho, arritmia cardíaca o un infarto de miocardio reciente.
3. No debe superarse la dosis acumulativa de 550 mg/m^2 (400 mg/m^2 si se ha administrado antes radioterapia cuya zona de incidencia incluyó el corazón.
4. Se reducirá la dosis si el paciente tiene alteración de la función hepática o renal.

Bilirrubina sérica (mg/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)	Porcentaje de dosis completa
1,2-3,0	—	75
>3,0 *o*	>3,0	50

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Pancitopenia limitante de la dosis con nadir al cabo de 1 a 2 semanas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En el 50 % de los pacientes se producen náuseas y vómitos el día de la administración del

fármaco.

3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es frecuente, pero la estomatitis es inusual. La lesión tisular local grave puede desembocar en una úlcera cutánea, y puede aparecer necrosis con la extravasación subcutánea.
4. *Efectos cardíacos.* En ocasiones se produce insuficiencia cardíaca congestiva que puede llegar a ser irreversible debido a miocardiopatía. La incidencia depende mucho de la dosis acumulativa permanente, que no debe superar los 550 mg/m^2 (400 mg/m^2 si antes se administró radioterapia cuya zona de incidencia incluyó el corazón). Se interrumpirá la administración del fármaco si existe clínica de insuficiencia cardíaca con gestiva o si la fracción de eyección disminuye en la angiografía con radionúclidos a:
   a. Menos del 45 %, o
   b. Menos del 50 % si la disminución total es del 10 % o más (p. ej., desciende del 59 % al 49 %).

   Si al repetir la determinación de la fracción de eyección se observa una recuperación de la función, puede reiniciarse con precaución la administración del fármaco, pero debe medirse la fracción de eyección antes de cada dosis. Es frecuente observar alteraciones transitorias del ECG, pero no suelen ser importantes.
5. *Otros efectos:*
   a. Es frecuente observar una coloración roja de la orina a causa del fármaco y sus metabolitos.
   b. Es frecuente que se produzca flebitis química y flebotrombosis de las venas usadas para la inyección.

DAUNORUBICINA LIPOSÓMICA

Mecanismo de acción. La daunorubicina liposómica, diseñada para protegerla de la eliminación por el sistema reticuloendotelial, tiene un tiempo de circulación prolongado en comparación con el fármaco no protegido. Penetra en el tejido tumoral y libera la daunorubicina, el ingrediente activo.

Indicación principal. Sarcoma de Kaposi avanzado asociado a la infección por VIH.

Dosis y pauta habituales. 40 mg/m^2 i.v. durante 60 min cada 2 semanas.

Precauciones especiales

1. Debe diluirse a una concentración de 1 mg/ml con solución glucosada al 5 % para la inyección. La daunorubicina liposómica debe considerarse un irritante, y hay que procurar evitar la extravasación.
2. No debe administrarse si el paciente sufre una alteración importante de la función cardíaca.
3. No hay que superar una dosis acumulativa permanente de 550 mg/m^2 (400 mg/m^2 si antes se ha administrado al paciente radioterapia sobre el tórax). Los pacientes con infección por VIH pueden presentar una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca congestiva con dosis inferiores a las de los pacientes sin esta infección.
4. Se reducirá o suspenderá la dosis en los pacientes con alteración de la función hepática. Se recomienda disminuir la dosis un 25 % si la bilirrubina sérica es

de 1,2 mg/dl a 3 mg/dl. Se recomienda administrar la mitad de la dosis en los pacientes con una concentración de bilirrubina sérica mayor de 3 mg/dl.

Efectos secundarios. Ha sido algo difícil determinar con seguridad los efectos que se deben a la daunorubicina liposómica, porque la mayoría de los pacientes reciben otros medicamentos que pueden dar otros fármacos que pueden causar toxicidad medular o de otro tipo.

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes y están relacionados con la dosis. Pueden ser graves.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es esporádica, al igual que la estomatitis.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones a la infusión.* En algunas ocasiones se producen reacciones inmediatas asociadas a la infusión, con dolor lumbar, rubefacción y opresión en el pecho y la garganta, aisladas o en combinación. Suelen aparecer con la primera infusión y no es probable que se produzcan más adelante si puede administrarse la primera infusión sin que aparezca reacción alguna. Generalmente, se observan durante los primeros 5 min de la infusión y remiten al interrumpirla. Algunos pacientes toleran el reinicio con un ritmo de infusión más lento. La mayoría de los pacientes pueden continuar el tratamiento.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Pueden producirse trastornos cardíacos, entre ellos miocardiopatía o insuficiencia cardíaca congestiva, que dependen de la dosis.
   - **b.** Son frecuentes la astenia, la fiebre y la cefalea.
   - **c.** Tras la extravasación, es probable que aparezca dolor en el lugar de la inyección.
   - **d.** La neuropatía es esporádica.

DECITABINA

Mecanismo de acción. La decitabina es un análogo de la pirimidina que inhibe la metiltransferasa, causando hipometilación del ADN, por lo que se cree que causa diferenciación o apoptosis celular. Puede restablecer la actividad normal de genes que son esenciales para el control de la diferenciación y la proliferación celulares.

Indicaciones principales

1. Síndromes mielodisplásicos.
2. LMA en el anciano.

Dosis y pautas habituales

1. Síndromes mielodisplásicos:
   - **a.** 20 (mg/m^2)/día i.v. durante 1 h durante 5 días cada 4 semanas.
   - **b.** 15 mg/m^2 en infusión intravenosa continua durante 3 h, repetido cada 8 h durante 3 días. Esta tanda se repite cada 6 semanas durante un mínimo de cuatro tandas (pauta más antigua).

El tratamiento puede mantenerse mientras el paciente mejore por la acción del fármaco.

2. LMA: 20 mg/m^2 i.v. los días 1 a 10 de una tanda de 4 semanas como tratamiento de inducción. Puede repetirse si la LMA es persistente. Se

administrarán 20 (mg/m^2)/día durante 3 a 5 días como mantenimiento.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Es frecuente que se produzcan neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia. La neutrocitopenia febril es cinco veces más habitual que en los pacientes que reciben tratamiento complementario.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En aproximadamente una tercera parte de los pacientes se producen náuseas, vómitos, y diarrea o estreñimiento. Puede asociarse dolor abdominal.
3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis es un efecto secundario esporádico, al igual que el exantema y la alopecia. La urticaria es poco frecuente.
4. *Neurotoxicidad.* El insomnio es frecuente. El letargo o los estados confusionales son esporádicos.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: el edema pulmonar es poco frecuente. El edema periférico es esporádico.
   - **b.** La visión borrosa es poco frecuente.
   - **c.** La fiebre es habitual; las infecciones se observan de forma ocasional.
   - **d.** Las artralgias y el dolor lumbar son efectos secundarios esporádicos.
   - **e.** En el 20 % al 25 % de los pacientes se observa hipomagnesemia, hipopotasemia, hiperglucemia, hiponatremia e hipoalbuminemia.
   - **f.** Las alteraciones de las pruebas de función hepática son sólo esporádicas.

DEGARELIX

Mecanismo de acción. El degarelix es un antagonista de receptores de la hormona liberadora de gonadotropinas, que produce una disminución de LH y FSH y, posteriormente, testosterona.

Indicación principal. Carcinoma de próstata.

Dosis y pauta habituales. Se administran 240 mg en dos inyecciones s.c. de 120 mg en la región abdominal, seguidos de una sola inyección de 80 mg cada 28 días.

Precauciones especiales. Puede prolongar el intervalo QT, al igual que otra depleción de andrógenos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son poco habituales las náuseas, los vómitos y el estreñimiento.
3. *Efectos mucocutáneos.* Con frecuencia se observa eritema en el punto de inyección, inflamación e induración.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Aumento de peso, cansancio, escalofríos y astenia ocasionales o poco frecuentes.
   - **b.** Sofocos habituales.
   - **c.** Hipertensión arterial de forma esporádica.
   - **d.** Osteomusculares: artralgias ocasionales.
   - **e.** Aumento de las transaminasas de forma esporádica.
   - **f.** Mareo, cefalea e insomnio poco frecuentes.

g. Se han documentado casos de disfunción eréctil, ginecomastia y atrofia testicular, aunque no se ha establecido la frecuencia por encima de los valores basales.

DENILEUCINA DIFTITOX

Mecanismo de acción. La denileucina diftitox se produce mediante fusión genética de la proteína de la toxina diftérica a IL-2. Esta proteína de fusión estable se dirige a células con receptores para la IL-2 en su superficie, entre ellas células neoplásicas y algunos linfocitos sanos, causando la muerte celular. Se desconoce la eficacia en los pacientes sin receptor CD25.

Indicación principal. Linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) que expresa el componente CD25 del receptor de IL-2. (Antes del tratamiento, hay que confirmar que las células neoplásicas del paciente expresan CD25.)

Dosis y pauta habituales. Se administran 9 (μg/kg)/día a 18 (μg/kg)/día (350-700 [mg/m^2]/día) i.v. durante 30 min a 60 min, durante 5 días consecutivos cada 21 días durante ocho tandas.

Precauciones especiales. Con frecuencia se producen reacciones de hipersensibilidad agudas. La pérdida de agudeza visual, generalmente con pérdida de percepción de los colores (acromatopsia), suele causar una alteración visual permanente.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Anemia y linfocitopenia frecuentes. La trombocitopenia es esporádica, al igual que los episodios trombóticos.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes, produciéndose deshidratación sólo de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Puede observarse la aparición inmediata y tardía de exantemas, que pueden ser macropapulosos generalizados, petequiales, vesiculoampollosos, urticarianos y eccematosos.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Son frecuentes las reacciones leves a la infusión. En ocasiones aparecen reacciones inmediatas graves (8 %), con hipotensión, dolor lumbar, disnea, vasodilatación, exantema, dolor y opresión torácicos, además de taquicardia. El síncope es poco habitual y la anafilaxia, muy poco frecuente. Habitualmente aparece fiebre. En la mayoría de los pacientes se encuentran anticuerpos neutralizantes con tres tandas de tratamiento.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Efectos cardiovasculares ocasionales, entre ellos hipotensión, vasodilatación, retención de líquidos y taquicardia.
   - **b.** Reacciones respiratorias de disnea, aumento de la tos y faringitis ocasionales.
   - **c.** Es frecuente observar un síndrome de extravasación capilar, que suele ser tardío.
   - **d.** Son frecuentes las alteraciones metabólicas del tipo de hipoalbuminemia, aumento de las transaminasas e hipocalcemia.
   - **e.** Las trombosis arteriales y venosas son poco frecuentes.

f. Frecuentes síntomas seudogripales con escalofríos, fiebre, cefalea y debilidad. Las mialgias y las artralgias son sólo ocasionales.

g. Son poco frecuentes las alteraciones visuales, entre ellas la pérdida de la agudeza visual, que puede ser persistente.

DEXRAZOXANO

Otros nombres. ICRF-187.

Mecanismo de acción. Probablemente a través de la conversión intracelular del dexrazoxano en un quelante que interfiere en la generación de radicales libres mediada por el hierro, lo que se cree que es responsable, en parte, de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas. Parece proteger contra la toxicidad miocárdica sin alteración de la respuesta tumoral.

Indicación principal. Profilaxis de la miocardiopatía en pacientes que han recibido una dosis acumulativa de doxorubicina de 300 mg/m^2 o superior, y que se cree que podrían beneficiarse del tratamiento continuado con este fármaco.

Dosis y pauta habituales. Se administran 10 mg de dexrazoxano por cada 1 mg de doxorubicina (p. ej., 600 mg/m^2 de dexrazoxano para 60 mg/m^2 de doxorubicina). Se repetirá siempre que se repita la doxorubicina. Se administra en inyección lenta o en infusión rápida durante 15 min a 30 min.

Precauciones especiales. Ninguna.

Efectos secundarios. La mayoría de los efectos secundarios que se observan con la administración de dexrazoxano se deben probablemente a la pauta de quimioterapia coincidente.

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Recuentos mínimos de granulocitos y trombocitos menores que con quimioterapia sola, pero dura poco.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* No se observa aumento alguno.
3. *Efectos musculocutáneos.* No se observa aumento alguno.
4. *Otros efectos:*
   a. Dolor ocasional en el punto de inyección.
   b. Puede producirse hepatotoxicidad.

DOCETAXEL

Mecanismo de acción. El docetaxel estimula la formación y la estabilización de los microtúbulos. El efecto antineoplásico puede deberse a túbulos no funcionales o a la alteración del equilibrio tubulina-microtúbulos. Se observa detención de la mitosis y se asocia a acumulación de microtúbulos polimerizados.

Indicaciones principales. Carcinoma de mama, estómago, cabeza y cuello, pulmón, ovario y próstata.

Dosis y pauta habituales. Se administran 75 mg/m^2 en forma de infusión en 1 h cada 3 semanas, en monoterapia o en politerapia. Según la tolerancia, pueden usarse dosis de 60 mg/m^2 a 100 mg/m^2. Antes de cada tanda de docetaxel, debe administrarse dexametasona, 8 mg v.o. dos veces al día durante 3 días empezando 1 día antes del docetaxel, para limitar la frecuencia y la gravedad de reacciones de hipersensibilidad, y para reducir la intensidad de la retención de líquidos.

Precauciones especiales. En aproximadamente el 1 % de los pacientes se producen reacciones de hipersensibilidad con rubefacción e hipotensión, con o sin disnea (incluso cuando se administra tratamiento previo). Debe utilizarse con precaución en pacientes con cifras de bilirrubina por encima del límite superior de la normalidad u otras alteraciones de las pruebas de función hepática (> 1,5 el límite superior de la normalidad), debido a una neutrocitopenia más intensa.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia intensa (grado 4) es frecuente y se relaciona con la dosis. Muchos pacientes presentan fiebre neutrocitopénica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Frecuentes, pero de corta duración; no es habitual observar episodios graves.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la mucositis leve, a diferencia de la mucositis grave, que es inusual. La alopecia es frecuente, así como las reacciones cutáneas leves a moderadas, como erupciones maculopapulosas; las reacciones graves que pueden asociarse a descamación o las erupciones ampollosas se observan sólo de forma esporádica si se utiliza profilaxis sistémica. Son frecuentes las alteraciones ungueales leves o moderadas, pero la onicólisis grave es poco frecuente.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* De forma ocasional, se observan reacciones de hipersensibilidad leves a moderadas con rubefacción, hipotensión (o, en algunas ocasiones, hipertensión) con o sin disnea, y fiebre, con el uso de la pauta profiláctica recomendada. Las reacciones de hipersensibilidad graves son poco frecuentes.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** El síndrome de retención de líquidos es habitual y acumulativo (con mayor frecuencia tras cuatro tandas); puede reducirse a una frecuencia ocasional (6 %) con la administración profiláctica de corticoesteroides; puede limitar la continuación del tratamiento. En ocasiones se asocia a derrames pleurales y pericárdicos.
   - **b.** Neurológicos: es frecuente observar disestesias y parestesias leves y reversibles; no son frecuentes las neuropatías sentivas más graves.
   - **c.** Hepáticos: aumentos reversibles de las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina.
   - **d.** Reacciones locales: flebitis periférica reversible.
   - **e.** Frecuente diarrea leve; la diarrea intensa es inusual.
   - **f.** El cansancio, la debilidad (astenia) y las mialgias son frecuentes; las artralgias son esporádicas.

DOXORUBICINA

Otros nombres. ADR, hidroxildaunorubicina.

Mecanismo de acción. Rotura de la cadena de ADN mediada por efectos de las antraciclinas sobre la topoisomerasa II; intercalación de ADN; inhibición de la ADN polimerasa.

Indicaciones principales

1. Carcinomas de mama, vejiga, hígado, pulmón, próstata, estómago y tiroideo.

2. Sarcomas óseos y de partes blandas.
3. Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos.
4. Mieloma múltiple.
5. Tumor de Wilms, neuroblastoma y rabdomiosarcoma en los niños.

Dosis y pautas habituales

1. 60 mg/m^2 a 75 mg/m^2 i.v. cada 3 semanas (o como infusiones continuas durante 72-96 h).
2. 30 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 cada 4 semanas (en combinación con otros fármacos).
3. 9 mg/m^2/día i.v. durante 4 días en forma de infusión continua (en el mieloma).
4. 15 mg/m^2 a 20 mg/m^2 i.v. a la semana.
5. 50 mg a 60 mg instilados en la vejiga semanalmente durante 4 semanas; a continuación, cada 4 semanas durante seis tandas.

Precauciones especiales

1. Se administrará durante varios minutos en el mismo lado de una infusión intravenosa continua (salvo cuando se administra como una infusión continua), procurando evitar la extravasación.
2. No debe administrarse si el paciente tiene una alteración importante de la función cardíaca (fracción de eyección < 45 %), angina de pecho, arritmia cardíaca o un infarto de miocardio reciente.
3. No hay que superar una dosis acumulativa permanente de 550 mg/m^2 (450 mg/m^2 si se ha administrado antes radioterapia torácica al paciente o ciclofosfamida simultáneamente), salvo que existan modificadores del riesgo conocidos, como una infusión continua, dosificación semanal o cardioprotección con dexrazoxano, y determinaciones seriadas de la fracción de eyección cardíaca que muestren cambios mínimos y una función adecuada.
4. Se reducirá o se suspenderá la dosis si el paciente presenta alteración de la función hepática.
   a. Si la bilirrubina sérica es de 1,2 mg/dl a 3,0 mg/dl, se administrará la mitad de la dosis normal.
   b. Si la bilirrubina sérica es superior a 3,0 mg/dl, se administrará la cuarta parte de la dosis normal.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son limitantes de la dosis en la mayoría de los pacientes. A los 14 a 21 días, se obtienen los menores recuentos de leucocitos y trombocitos; la recuperación se sitúa hacia el día 21.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Leves a moderados en aproximadamente la mitad de los pacientes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Estomatitis dependiente de la dosis. Es frecuente la alopecia, que empieza 2 a 5 semanas después del inicio del tratamiento con reversión tras completarlo. También es frecuente el reaparición de la reacción cutánea debida a radioterapia anterior. Si se produce extravasación

subcutánea, es frecuente la lesión tisular local grave, que posiblemente progresa a ulceración y necrosis cutánea. También es frecuente la hiperpigmentación de la piel sobre las venas usadas para la inyección del fármaco en la que se ha producido flebitis química.

4. *Efectos cardíacos.* Puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva que puede llegar a ser irreversible debido a miocardiopatía. La incidencia depende en gran medida de la dosis acumulativa permanente, que no debe ser superior a 550 mg/m^2. Este límite es menor (450 mg/m^2) si el paciente ha recibido anteriormente radioterapia sobre el tórax o está tomando al mismo tiempo ciclofosfamida. La pauta semanal y las infusiones de 96 h causan menos cardiotoxicidad y pueden tolerarse dosis acumulativas mayores. Puede predecirse la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva mediante determinaciones seriadas de la función del ventrículo izquierdo o mediante biopsia endomiocárdica. Se interrumpirá la administración del fármaco si existen manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva o si la fracción de eyección desciende en la angiografía con radionúclidos a:

a. Menos del 45 %, o

b. Menos del 50 % si la disminución total es del 10 % o más (p. ej., desciende del 59 % al 49 %).

Si las determinaciones repetidas de la fracción de eyección muestran un retorno de la función, el fármaco debe reiniciarse con cuidado, aunque deberá realizarse una determinación de la fracción de eyección antes de la administración de cada dosis. Son frecuentes las alteraciones transitorias del ECG, que no suelen ser graves.

5. *Otros efectos:*

a. Es frecuente la coloración rojiza de la orina debida al fármaco y sus metabolitos.

b. Se observan con frecuencia flebitis química y fleboesclerosis de las venas que se utilizan para la inyección, sobre todo si se usa repetidamente una misma vena.

c. No es frecuente la fiebre, los escalofríos ni la urticaria.

DOXORUBICINA LIPOSÓMICA

Mecanismo de acción. La doxorubicina liposómica, diseñada para protegerla de la eliminación por el sistema reticuloendotelial, tiene un tiempo de circulación prolongado en comparación con el fármaco sin protección. Penetra en el tejido tumoral y libera el ingrediente activo, la doxorubicina.

Indicaciones principales

1. Sarcoma de Kaposi avanzado asociado al VIH.

2. Cáncer de ovario y de mama.

3. Mieloma múltiple.

Dosis y pautas habituales

1. 20 mg/m^2 en infusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min para la primera dosis; a continuación, durante 30 min para las dosis siguientes cada 3 semanas en el sarcoma de Kaposi

2. 40 mg/m^2 a 50 mg/m^2 en infusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min

para la primera dosis; a continuación, durante 1 h cada 4 semanas en el carcinoma de ovario o de mama, cuando se utiliza en monoterapia.

3. 40 mg/m^2 en infusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/min para la primera dosis; a continuación durante 1 h cada 4 semanas en el mieloma múltiple, junto con vincristina y dexametasona.
4. 30 mg/m^2 en infusión intravenosa el día 1 o 4 en combinación con bortezomib en el mieloma múltiple recurrente y sin respuesta al tratamiento.

Precauciones especiales. Debe diluirse en 250 ml de solución glucosada al 5 % para inyección. La doxorubicina liposómica no es vesicante, pero debe considerarse un fármaco irritante. Las dosis iniciales deben administrarse a una velocidad de 1 mg/min para evitar reacciones relacionadas con la infusión.

Efectos secundarios. Ha resultado algo difícil determinar con certeza los efectos que se deben a la doxorubicina liposómica, porque la mayoría de los pacientes han recibido otros fármacos que pueden causar toxicidad medular o de otro tipo.

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Frecuentes y relacionados con la dosis. Pueden ser graves.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes con las dosis mayores. El estreñimiento se observa de forma esporádica, así como la diarrea. La anorexia también es esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Con las dosis mayores, es frecuente la disestesia palmoplantar, que en ocasiones es grave. La estomatitis es frecuente. La alopecia es ocasional, y el exantema es ocasional o frecuente.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones a la infusión.* Las reacciones inmediatas asociadas a la infusión, como rubefacción, disnea, hinchazón facial, cefalea, escalofríos, dolor lumbar, opresión torácica y de garganta, o hipotensión, en solitario o en combinación, se han observado en aproximadamente el 7 % de los pacientes tratados con doxorubicina liposómica. Suelen producirse con la primera infusión y no es probable que se produzcan más adelante si la primera infusión se administró sin observarse reacción alguna. La mayoría se resuelven en unas horas o un día.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** En el 5 % al 10 % de los pacientes tratados se producen episodios cardíacos, entre ellos miocardiopatía o insuficiencia cardíaca congestiva. Dependen de la dosis y no están comprobados adecuadamente con doxorubicina liposómica.
   - **b.** Astenia esporádica.
   - **c.** Fiebre esporádica.
   - **d.** Es probable que aparezca dolor en el punto de inyección tras la extravasación.

EPIRUBICINA

Otros nombres. 4’ epi-doxorubicina, EPI.

Mecanismo de acción. Rotura de la cadena de ADN mediada por efectos de las antraciclinas sobre la topoisomerasa II.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de mama, esófago y estómago.

2. Linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano.

Dosis y pautas habituales

1. 100 mg/m^2 i.v. a través del lado de una infusión intravenosa continua, repetido cada 3 semanas, *o*

2. 60 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 repetido cada 3 semanas.

Precauciones especiales

1. Hay que procurar evitar la extravasación.

2. No debe superarse una dosis acumulativa permanente de 900 mg/m^2. (Se usará una dosis menor en los pacientes que han recibido radioterapia previa sobre el tórax, o tratamiento anterior con antraciclinas o antracenodiona. En estudios complementarios, la dosis acumulativa máxima fue de 720 mg/m^2.)

3. Hay que disminuir o suspender la dosis si el paciente tiene una alteración de la función hepática.

a. Si la bilirrubina sérica es de 1,2 mg/dl a 3,0 mg/dl, se administrará la mitad de la dosis normal.

b. Si la bilirrubina sérica es superior a 3,0 mg/dl, se administrará la cuarta parte de la dosis normal.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Leucocitopenia limitante de la dosis, con recuperación hacia el día 21.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes. La diarrea y el dolor abdominal se observan de forma ocasional.

3. *Efectos mucocutáneos:*

a. Estomatitis dependiente de la dosis.

b. Es frecuente, aunque no universal (25 % a 50 %), observar alopecia, que se inicia unos 10 días después del primer tratamiento, con nuevo crecimiento capilar cuando cesa el tratamiento farmacológico.

c. Se ha observado la aparición de sofocos, hiperpigmentación cutánea y ungueal, fotosensibilidad e hipersensibilidad de la piel radiada (reacción de recuerdo de la radiación).

d. Si se produce extravasación subcutánea, es frecuente observar una lesión tisular local grave que posiblemente progrese a ulceración y necrosis cutánea.

4. *Efectos cardíacos.* Puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente irreversible debido a miocardiopatía. La incidencia depende de la dosis a lo largo de la vida, que no debe ser superior a 900 mg/m^2. El límite es menor si el paciente ha recibido radioterapia sobre el tórax, o ha sido tratado con antraciclinas o antracenodionas. Puede preverse la insuficiencia cardíaca congestiva mediante la determinación seriada de la función del ventrículo izquierdo o con una biopsia endomiocárdica. Las alteraciones electrocardiográficas transitorias son similares en cuanto a tipo y frecuencia que las observadas tras la administración de doxorubicina.

5. *Otros efectos:*

a. Es frecuente observar una coloración rojiza de la orina durante 24 h después de la inyección, debida al fármaco y sus metabolitos.

b. En pacientes tratados con epirubicina, se han documentado casos de urticaria y anafilaxia; los signos y síntomas de estas reacciones pueden variar desde la erupción cutánea y el prurito hasta la fiebre, los escalofríos y el shock.

c. Es poco frecuente observar LMA y SMD.

EPOETINA

Otros nombres. Eritropoyetina humana recombinante (EPOHur), EPO, epoetina-α.

Mecanismo de acción. La epoetina-α es una glucoproteína recombinante que contiene 165 aminoácidos en una secuencia idéntica a la de la eritropoyetina humana endógena. Posee la misma actividad biológica e induce la eritropoyesis estimulando la división y la diferenciación de células progenitoras eritroides afectadas.

Indicaciones principales

1. Anemia causada por quimioterapia simultánea en pacientes con neoplasias malignas no mieloides, cuando la curación no es la evolución prevista.
2. Anemia por SMD de bajo riesgo.
3. Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
4. Anemia asociada a tratamiento con zidovudina en pacientes infectados por el VIH.

Dosis y pautas habituales (en neoplasias malignas). Se administran 40 000 U s.c. una vez a la semana. Si no se observa respuesta tras 4 a 8 semanas, puede aumentarse la dosis a 60 000 U s.c. una vez a la semana. Si no hay respuesta a esta dosis, se interrumpe la administración del fármaco.

Precauciones especiales. Existe un mayor riesgo de muerte, episodios cardiovasculares graves e ictus cuando se utilizan estimulantes de la eritropoyesis para valores objetivo de hemoglobina de 13 g/dl y superiores en la insuficiencia renal crónica. En algunos estudios, los estimulantes de la eritropoyesis acortan la supervivencia o aumentan la progresión del tumor, y para disminuir estos riesgos, así como el riesgo de graves episodios cardiovasculares y trombovasculares, debe utilizarse la mínima dosis necesaria para evitar la transfusión de eritrocitos. Debido a estos riesgos, quienes los prescriban y los hospitales deben adoptar y cumplir el ESA APPRISE Oncology Program (www.esa-apprise.com) para recetar o administrar estimulantes de la eritropoyesis a pacientes con cáncer. Está contraindicada en pacientes con hipertensión no controlada, o con hipersensibilidad diagnosticada a la albúmina o a productos derivados de células de mamíferos. Pueden producirse reacciones alérgicas o anafilácticas graves. En algunas ocasiones, se han documentado casos de aplasia eritroide pura. Si existe algún problema con las reservas corporales de hierro, son últiles los complementos con hierro.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Salvo en casos poco frecuentes de aplasia eritroide pura, no se observa mielosupresión. Las complicaciones tromboembólicas son poco frecuentes, pero pueden observarse episodios cardiovasculares graves e ictus.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Se observa diarrea de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantemas o ronchas ocasionalmente.
4. *Otros efectos:*
   a. Edema de forma ocasional.
   b. En aproximadamente el 25 % de los pacientes se produce un aumento de la presión arterial. En algunas ocasiones, puede aparecer hipertensión asociada a aumento importante del hematócrito; el riesgo es mayor en los pacientes con hipertensión preexistente.
   c. Dolor torácico poco frecuente.
   d. Edema de forma esporádica.
   e. Crisis convulsivas poco frecuentes.
   f. Síndrome seudogripal poco o muy poco frecuente. La fiebre aisladas se observa de forma ocasional.

ERIBULINA (MESILATO)

Mecanismo de acción. La eribulina, un inhibidor no taxano de la dinámica de los microtúbulos, es un análogo sintético de la halicondrina B, un producto aislado de la esponja marina *Halichondria okadai*.

Indicación principal. Carcinoma de mama metastásico en pacientes tratadas previamente con una antraciclina y un taxano (complementario o metastásico) y al menos dos pautas de quimioterapia para enfermedad metastásica.

Dosis y pauta habituales. 1,4 mg/m^2 i.v. durante 2 min a 5 min los días 1 y 8 de una tanda de 21 días.

Precauciones especiales. Hay que reducir la dosis un 20 % a un 50 % en pacientes con alteración hepática leve (Child-Pugh clase A) a moderada (Child-Pugh clase B), o alteración renal moderada. Hay que controlar la aparición de intervalos QT prolongados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, con fármacos que prolongan el intervalo QT y alteraciones electrolíticas. Se evitará en pacientes con síndrome del intervalo QT largo congénito.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Es frecuente la neutrocitopenia, que suele ser de grado 3 o superior (57 %), pero la neutrocitopenia febril es poco frecuente (4 %). La anemia es habitual, pero no suele ser grave.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y la anorexia son frecuentes, pero los vómitos sólo se observan de forma ocasional. El estreñimiento es frecuente; la diarrea, sólo ocasional.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es habitual. Ocasionalmente se observa estomatitis o inflamación de mucosas. El exantema es esporádico, al igual que el aumento de producción de lágrimas.
4. *Otros efectos:*
   a. Astenia y cansancio frecuentes y, en ocasiones, intensos; insomnio y depresión de forma esporádica.
   b. Neuropatía periférica frecuente y, en ocasiones, de grado elevado (8 %).
   c. Cefalea habitual; mareo de forma ocasional.

d. Las mialgias y el dolor óseo son esporádicos, al igual que los espasmos musculares y la debilidad.
e. Pérdida de peso frecuente; edema periférico ocasional.
f. Tos y disnea de forma esporádica.
g. Hipopotasemia esporádica.

ERLOTINIB

Mecanismo de acción. Inhibe la fosforilación intracelular de la tirosina cinasa asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Indicaciones principales

1. Cáncer no microcítico de pulmón:
a. Localmente avanzado tras el fracaso de una pauta anterior.
b. Tratamiento de mantenimiento tras cuatro tandas de quimioterapia basada en el platino.
2. Cáncer de páncreas (con gemcitabina).

Dosis y pautas habituales. Se administrará al menos 1 h antes o 2 h después de ingerir alimento.

1. 150 mg/día v.o. en el cáncer de pulmón.
2. 100 mg/día en el cáncer de páncreas.

Precauciones especiales. Puede asociarse a episodios similares a neumopatía intersticial, que se manifiestan con disnea, tos y fiebre sin causa aparente. Si sucede esto, el tratamiento con erlotinib debe interrumpirse, e instaurarse el tratamiento de la afección pulmonar. Se han documentado casos de perforación gastrointestinal, afecciones cutáneas ampollosas y exfoliativas, que sugieren necrólisis epidérmica tóxica, y trastornos oculares como perforación o ulceración corneal.

Los inhibidores de CYP3A4 como el ketoconazol aumentan el AUC del erlotinib, mientras que los inductores como la rifampicina la reducen, lo que produce un posible aumento de la toxicidad o la reducción de la eficacia, respectivamente. Hay que controlar de forma rigurosa el posible aumento del INR en pacientes tratados al mismo tiempo con warfarina. El erlotinib se administrará con extrema precaución si existe alteración hepática (bilirrubina > 3 veces el límite superior de la normalidad); los pacientes con una alteración hepática menor se vigilarán estrechamente.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* El erlotinib no produce mielosupresión. La trombosis venosa profunda es poco frecuente. En los pacientes tratados con warfarina puede producirse un aumento del INR. La anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia es muy poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente que se produzca anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea (segunda razón más frecuente para interrumpir la dosis), estreñimiento y dolor abdominal. Es frecuente el incremento de las transaminasas, que en ocasiones se asocia a aumento de la bilirrubina, pero casi nunca es mortal.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema es frecuente (75 %) y la causa más habitual para la interrupción de la dosis; la estomatitis es de esporádica a

frecuente (17 %). La queratoconjuntivitis es esporádica.

4. *Otros efectos:*

a. Sistémicos: cansancio, pérdida de peso y edema frecuentes; fiebre habitual, en ocasiones con escalofríos.

b. Dolor óseo y mialgias frecuentes.

c. Disnea habitual; tos de forma ocasional.

d. Ansiedad, depresión, cefalea y neuropatía de forma ocasional.

e. Isquemia o infarto de miocardio poco frecuentes.

f. Los accidentes cerebrovasculares son poco frecuentes.

ESTREPTOZOCINA

Mecanismo de acción. Inhibición de la síntesis de ADN, posiblemente por interferencia en la síntesis del nucleótido pirimidina. La estreptozocina parece tener cierta especificidad por las células endocrinas pancreáticas neoplásicas. La mitad de glucosa fijada a la nitrosourea parece disminuir la mielotoxicidad.

Indicaciones principales

1. Carcinomas de las células de los islotes pancréticos y del páncreas exocrino.

2. Tumores carcinoides.

Dosis y pautas habituales

1. 1 g/m^2 a 1,5 g/m^2 i.v. a la semana durante 6 semanas, seguido por 4 semanas de observación.

2. 1 g/m^2 i.v. los días 1 y 8 en combinación con fluorouracilo y mitomicina. Se repetirá cada 4 semanas.

3. 500 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 cada 6 semanas.

Precauciones especiales

1. Se recomienda una infusión de 30 min a 60 min para reducir el dolor local y la sensación de quemazón alrededor de la vena durante el tratamiento.

2. Debe evitarse la extravasación.

3. Se dispondrá de glucosa al 50 % por si hay que tratar una hipoglucemia repentina.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Poco frecuentes y leves.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son habituales e intensos. Pueden empeorar progresivamente durante la tanda terapéutica de 5 días.

3. *Efectos mucocutáneos.* Poco frecuentes.

4. *Otros efectos:*

a. La nefrotoxicidad es frecuente. Aunque no está claramente relacionada con la dosis, puede limitar el uso continuo del fármaco en determinados pacientes. La proteinuria, la glucosuria, la hiperazoemia y la hipofosfatemia, si persisten o son graves, son indicaciones para interrumpir el tratamiento. La hidratación puede reducir el problema.

b. Hipoglucemia: en pacientes con insulinoma, la hipoglucemia puede ser intensa (aunque transitoria), debido a una descarga de liberación de insulina.

c. La hiperglucemia es poco frecuente en pacientes sanos o diabéticos, ya que las células β sanas suelen ser insensibles a los efectos de la estreptozocina.

d. De forma esporádica, se produce hepatotoxicidad leve transitoria.

e. Pueden aparecer segundas neoplasias.

ETOPÓSIDO

Otros nombres. Epipodofilotoxina, VP-16, VP-16-213.

Mecanismo de acción. La interacción con la topoisomerasa II causa roturas monocatenarias en el ADN. Se produce detención del ciclo celular al final de la fase S o en la fase G_2.

Indicaciones principales

1. Carcinomas microcítico anaplásico y no microcítico de pulmón

2. Carcinoma gástrico.

3. Tumores malignos de células germinativas.

4. Linfomas.

5. Leucemia aguda.

6. Neuroblastoma.

Dosis y pautas habituales

1. 120 mg/m^2 i.v. los días 1 a 3 cada 3 semanas.

2. 50 mg/m^2 a 100 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 cada 2 a 4 semanas.

3. 50 mg/m^2 v.o. (redondeado al valor más próximo a 50 mg) los días 1 a 5 cada 3 semanas.

4. 125 mg/m^2 a 140 mg/m^2 i.v. los días 1, 3 y 5 cada 3 a 5 semanas.

5. El tratamiento en dosis elevadas (750-2 400 mg/m^2) está investigándose y sólo debe utilizarse con tratamiento de último recurso con hemocitoblastos (p. ej., trasplante de médula ósea o de hemocitoblastos de sangre periférica).

Precauciones especiales

1. El etopósido se administrará en forma de infusión de 30 min a 60 min para evitar la hipotensión grave. Hay que controlar la presión arterial durante la infusión. El fosfato de etopósido puede administrarse como infusión en embolada en 5 min.

2. Hay que procurar evitar la extravasación.

3. Antes del uso, el etopósido debe diluirse en 20 a 50 volúmenes (100-250 ml) de solución salina isotónica. Los viales de fosfato de etopósido (100 mg) pueden reconstituirse en 5 ml a 10 ml (agua, solución salina o solución glucosada) hasta una concentración de 10 mg/ml o 20 mg/ml.

4. Si la concentración de bilirrubina sérica es de 1,5 a 3 mg/dl, la dosis se reducirá al 50 %; si los valores de bilirrubina son de 3 mg/dl a 5 mg/dl, la dosis se reducirá un 75 %; si la concentración de bilirrubina es superior a 5 mg/dl, se interrumpirá la administración del fármaco.

5. Si el ritmo de aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min, se reducirá la dosis un 25 %.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia limitante de

la dosis y la trombocitopenia menos grave tienen un nadir a los 16 días, con recuperación hacia los días 20 a 22.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* En alrededor de un tercio de los pacientes tratados con dosis habituales, se observan náuseas y vómitos generalmente leves a moderados, que son frecuentes con el tratamiento en dosis elevadas. La anorexia es habitual y la diarrea, infrecuente.

3. *Efectos mucocutáneos:*

a. La alopecia es frecuente.

b. La estomatitis es poco frecuente con las dosis habituales, pero habitual con el tratamiento con dosis elevadas.

c. Con el tratamiento en dosis elevadas puede producirse un exantema doloroso.

d. Se observa flebitis química de forma ocasional.

4. *Otros efectos:*

a. Hepatotoxicidad muy poco frecuente

b. Neurotoxicidad periférica muy poco frecuente

c. Reacción alérgica muy poco frecuente

d. Con el tratamiento en dosis elevadas puede aparecer cistitis hemorrágica.

EVEROLIMÚS

Mecanismo de acción. El everolimús, tras formar complejo con una proteína intracelular (FKBP-12), es un inhibidor de la diana en los mamíferos de la rapamicina (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), una serina-treonina-cinasa cuya vía deja de estar regulada en varias neoplasias malignas humanas. También inhibe la expresión de factor 1 inducible por hipoxia y la expresión de VEGF. El mecanismo es similar, si no idéntico, al del temsirolimús.

Indicación principal. Carcinoma avanzado de células renales.

Dosis y pautas habituales

1. 10 mg v.o. una vez al día.

2. Se reducirá la dosis a 5 mg v.o. una vez al día en los pacientes con alteración hepática de clase B de la escala Child-Pugh o según sea necesario para tratar reacciones farmacológicas adversas.

3. Si se necesitan inductores potentes de CYP3A4, se aumentará la dosis diaria en incrementos de 5 mg, hasta un máximo de 20 mg una vez al día.

Precauciones especiales. La administración conjunta de everolimús con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 o la glucoproteína P de la bomba de salida de múltiples fármacos, como el ketoconazol, aumenta el AUC del everolimús hasta quince veces, y debe evitarse. Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir el AUC del everolimús y pueden necesitarse dosis mayores.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La anemia y la linfocitopenia son frecuentes y, en ocasiones, graves. Sólo de forma esporádica se produce trombocitopenia y neutrocitopenia, que casi nunca son de grado 3 o 4. La hemorragia es poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La diarrea, las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero casi nunca graves. El dolor abdominal aparece de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la mucositis (44 %), pero la ulceración de grado 3 o 4 es poco habitual. El exantema es frecuente; el prurito y la sequedad cutánea son efectos secundarios esporádicos. El exantema de manos y pies es inusual, al igual que las alteraciones ungueales y la dermatitis acneiforme.
4. *Otros efectos:*
    a. La neumonitis no infecciosa (un efecto de clase de derivados de la rapamicina) es esporádica, pero la reacción de grado 3 o 4 es poco frecuente.
    b. Las infecciones, sobre todo con infecciones oportunistas, son frecuentes y, en ocasiones, pueden ser graves.
    c. Alteraciones metabólicas: es frecuente el aumento de los valores de lípidos, glucosa, creatinina y transaminasas, así como el descenso del fosfato. Salvo el aumento de la glucemia, que es esporádica, las alteraciones graves (grado 3 o 4) de las otras variaciones son poco o muy poco frecuentes.
    d. La astenia, el cansancio, el edema periférico, la fiebre, la cefalea, la tos y la disnea son habituales (15-30 %), pero los episodios graves son poco o muy poco frecuentes. La pérdida de peso es ocasional.
    e. Cardiovasculares: la hipertensión, la taquicardia y el dolor torácico son poco frecuentes, y la insuficiencia cardíaca congestiva es muy inusual.
    f. Sistema nervioso: insomnio, mareos y parestesias esporádicos o poco frecuentes.
    g. La insuficiencia renal aguda es poco frecuente.

EXEMESTANO

Mecanismo de acción. El exemestano es un inactivador de la aromatasa esteroideo, irreversible, que disminuye la biosíntesis de estrógenos a través de la inhibición selectiva de la aromatasa (estrógeno sintetasa) en los tejidos periféricos.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que ha progresado tras el tratamiento con tamoxifeno.
2. Cáncer de mama como tratamiento complementario en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que expresa receptores estrogénicos.

Dosis y pauta habituales. Se administran 25 mg v.o. una vez al día tras la comida.

Precauciones especiales. Si se administra durante el embarazo, pueden provocar

daños al feto.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* El efecto no está relacionado con la dosis. Los episodios tromboembólicos son poco o muy poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Con escasa frecuencia o esporádicamente, se observan náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cansancio ocasional.
   - **b.** Dolor osteomuscular (artralgias o dolor óseo) de forma esporádica a frecuente.
   - **c.** Cefalea de forma ocasional.
   - **d.** Edema periférico y aumento de peso de forma esporádica (menos que con el megestrol).
   - **e.** Disnea y tos poco frecuentes o de forma ocasional.
   - **f.** Sofocos esporádicos.
   - **g.** Disminución de la densidad mineral ósea con osteoporosis de forma ocasional, y aumento de riesgo de sufrir fracturas.
   - **h.** Hipertensión de forma esporádica.

FILGRASTIM

Otros nombres. Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF).

Mecanismo de acción. El filgrastim promueve el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras mieloides. Puede mejorar la supervivencia y la función de los granulocitos.

Indicaciones principales

1. Profilaxis de la granulocitopenia secundaria a quimioterapia intensiva con índice de neutrocitopenia febril superior al 20 % o en pacientes con episodio previo de neutrocitopenia febril.
2. Tratamiento de granulocitopenia secundaria a quimioterapia.
3. Granulocitopenia por trastornos primarios de la médula ósea, como neutrocitopenia idiopática y anemia aplásica, y SMD.
4. Granulocitopenia asociada a sida y su tratamiento.

Dosis y pautas habituales

1. Complementario a la quimioterapia: suelen administrarse 200 ($\mu g/m^2$)/día a 400 $\mu g/m^2$/día (5 μg/kg a 10 μg/kg) s.c., empezando no antes de 24 h y no

después de 4 días tras la última dosis de quimioterapia, durante 10 a 20 días hasta que el recuento de neutrófilos supere la cifra de 10 000/μl tras el nadir esperado. Debido a factores de coste, tamaño de los viales y comparabilidad del efecto con dosis «estimadas», algunos médicos eligen tratar a los pacientes con un peso inferior a 75 kg con 300 μg/día, y a los pacientes con peso superior a 75 kg, con 480 μg/día.

2. Otros fines: se administran 40 ($\mu g/m^2$)/día a 500 ($\mu g/m^2$)/día s.c., i.m. o i.v. La dosis y la duración dependen del objetivo de la administración.

Precauciones especiales. El filgrastim debe utilizarse con precaución en trastornos de hemocitoblastos mieloides, ya que puede promover el crecimiento de células leucémicas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno (leucocitosis).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Muy poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica, se observa un emporamiento de afecciones dermatológicas preexistentes; la piodermia gangrenosa es inusual.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Es frecuente que aparezca dolor óseo, síntomas osteomusculares como calambres y dolor lumbar o de las extremidades, pero suelen ser síntomas leves y de corta duración.
   - **b.** Con el uso prolongado del fármaco aparece esplenomegalia.
   - **c.** El empeoramiento de trastornos inflamatorios o autoinmunitarios preexistentes es poco frecuente.
   - **d.** Ligero aumento de la LDH y la fosfatasa alcalina.

FLAVOPIRIDOL

Mecanismo de acción. El flavopiridol es un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina que induce la apoptosis. También provoca la apoptosis independiente de p53.

Indicación principal. LLC con características genéticas de riesgo elevado, entre ellas del(17p13.1) y del(11q22.3), que ha recibido tratamiento previo.

Dosis y pauta habituales. Se administran 30 mg/m^2 en embolada de 30 min, seguida de 30 mg/m, como una infusión intravenosa continua (IIVC) para la dosis 1. La dosis IIVC puede aumentarse a 50 mg/m^2 si se tolera bien la dosis 1 sin síndrome de lisis tumoral. Los tratamientos se repiten los días 1, 8 y 15 cada 28 días.

Precauciones especiales. Durante la primera o la segunda tandas de tratamiento suele producirse un síndrome de lisis tumoral. Debe considerarse el uso de rasburicasa, 2 h antes de la primera y la segunda dosis de flavopiridol, y debe tenerse preparada la planificación para una diálisis urgente si fuera necesaria. El tratamiento necesita la administración profiláctica de dexametasona, 20 mg i.v., cada día del tratamiento para modificar el síndrome de liberación de citocinas, alopurinol diario y valaciclovir, 100 mg/día, durante la duración del tratamiento. Debe administrarse pegfilgrastim profiláctico el día 16 de cada tanda, y 500 mg de ciprofloxacino dos veces al día

durante el tiempo que dure el tratamiento con flavopiridol. Se utilizan con frecuencia las medidas profilácticas frente a la neumonía por *Pneumocystis*.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia es universal y habitualmente de grado 3 o 4. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes y sólo en ocasiones son graves.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes y sólo son graves en ocasiones. La diarrea aparece siempre y suele ser intensa. La anorexia es habitual.
3. *Efectos mucocutáneos.* No se han documentado.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Es frecuente observar un síndrome de liberación de citocinas; el síndrome de lisis tumoral también es frecuente (20-25 %) y puede ser grave.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** En alrededor del 25 % de los pacientes, son frecuentes las infecciones, que suele ser graves.
   - **b.** El cansancio aparece siempre.
   - **c.** La ansiedad y la depresión se observan de forma ocasional.
   - **d.** El aumento de los valores de transaminasas se observan siempre, y suelen ser de grado 3 o 4. Es frecuente el aumento de la bilirrubina, pero no lo es que llegue a ser de grado 3 o 4.

FLUDARABINA

Otros nombres. FAMP.

Mecanismo de acción. La fludarabina es un análogo de las purinas que produce la inhibición de la ADN polimerasa α, la ribonucleótido reductasa y la ADN primasa, con lo que inhibe la síntesis de ADN.

Indicaciones principales

1. LLC (linfocitos B).
2. Macroglobulinemia.
3. Linfomas indolentes.
4. Leucemia aguda (en combinación).

Dosis y pautas habituales

1. 25 (mg/m^2)/día i.v. en forma de infusión durante 30 min durante 5 días. Se han utilizado otras pautas, generalmente menos intensivas, en combinaciones con otros fármacos. Se repite cada 4 semanas.
2. 40 (mg/m^2)/día v.o. durante 5 días. Se repite cada 4 semanas.

Precauciones especiales. Si existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de

lisis tumoral, se administrará alopurinol y se asegurará que el paciente recibe una buena hidratación y está rigurosamente controlado. Puede observarse una enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión. Por tanto, se recomienda la radiación previa de hemoderivados para transfusión en pacientes de riesgo. Se han documentado casos mortales de anemia hemolítica autoinmunitaria, y los pacientes deben monitorizarse rigurosamente por si aparece hemólisis, sobre todo si tienen antecedentes de hemólisis o trombocitopenia autoinmunitaria relacionada con la leucemia linfocítica crónica. No se recomienda el uso en combinación con pentostatina, debido a la elevada incidencia de toxicidad pulmonar. En los pacientes adultos con alteración moderada de la función renal (con un aclaramiento de creatinina de 30-70 (ml/min)/1,73 m^2), la dosis de fludarabina debe reducirse un 20 %. No se administrará a los pacientes con alteración grave de la función renal (aclaramiento de creatinina inferior a 30 (ml/min)/1,73 m^2).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La granulocitopenia y la trombocitopenia son frecuentes, pero parecen llegar a serlo menos en los pacientes cuya enfermedad responde. Pueden evolucionar a una hipoplasia medular de las tres estirpes celulares. La infección, sobre todo la neumonía, es habitual durante las primeras tandas, y poco frecuente a partir de la sexta tanda. Se han observado casos de anemia hemolítica autoinmunitaria y trombocitopenia inmunitaria (probablemente, muy poco frecuentes).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas son ocasionales o frecuentes, pero no suelen ser intensas; diarrea esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Mucositis y exantema ocasionales; no se produce alopecia.
4. *Neurotoxicidad.* Poco frecuente con las dosis habituales. Puede observarse somnolencia o cansancio, parestesias y sacudidas de las extremidades. Con dosis superiores a las recomendadas, se han producido con frecuencia síntomas neurológicos graves, entre ellos alteraciones visuales.
5. *Inmunodepresión.* Frecuente. Suele observarse como una depresión de los recuentos de linfocitos CD4 y CD8. Pueden producirse por ello infecciones oportunistas, y puede recomendarse la profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis* con trimetoprima-sulfametoxazol hasta que se resuelva la linfocitopenia de CD4.
6. *Otros efectos:*
   - **a.** Alteración de la función renal o hepática poco frecuente.
   - **b.** Tos, disnea, infecciones de las vías respiratorias superiores de forma ocasional.
   - **c.** Fiebre, infección, sudoración y cefalea ocasionales.
   - **d.** Neumonitis alérgica de forma ocasional o poco frecuente.
   - **e.** Edema de forma esporádica.
   - **f.** Síndrome de lisis tumoral con escasa frecuencia.

FLUOROURACILO

Otros nombres. 5-FU, 5-fluorouracilo.

Mecanismo de acción. El fluorouracilo es un antimetabolito pirimidínico que, cuando se convierte en el nucleótido activo, inhibe la enzima timidilato sintetasa y, por tanto, bloquea la síntesis de ADN.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama, colorrectal, anal, gástrico, pancreático, esofágico, hepático, de cabeza y cuello, y de vejiga
2. Queratosis actínica; carcinoma cutáneo basocelular y escamoso (por vía tópica).

Pauta y dosis habituales

1. Opciones sistémicas (alternativas). Otras pautas en politerapia.
   - **a.** 500 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 cada 4 semanas.
   - **b.** 450 a 600 mg/m^2 i.v. semanalmente.
   - **c.** 200 mg/m^2/día a 400 mg/m^2/día como infusión intravenosa continua.
   - **d.** 1 000 mg/m^2/día durante 4 días como infusión intravenosa continua cada 3 a 4 semanas.
   - **e.** El ácido folínico (20 mg/m^2 i.v.) se sigue de 425 mg/m^2 i.v. de fluorouracilo. La combinación se administra a diario durante 5 días. Las tandas se repiten cada 4 semanas.
2. Administración intracavitaria: 500 mg a 1 000 mg en el derrame pericárdico; 2 000 mg a 3 000 mg en derrames pleurales y peritoneales.
3. Por vía tópica: se aplicará la solución o la crema dos veces al día. En los carcinomas se usará sólo la potencia al 5 %.

Precauciones especiales

1. En los pacientes con alteración de la función hepática se reducirá la dosis.
2. Puede producirse precipitación si el ácido folínico y el fluorouracilo se mezclan en la misma bolsa.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son limitantes de la dosis, con un nadir a los 10 a 14 días tras la última dosis y recuperación a los 21 días.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Pueden producirse náuseas y vómitos, aunque no suelen ser intensos. La diarrea es frecuente con dosis elevadas, infusión continua, o cuando se utiliza en combinación con

ácido folínico e irinotecán. También pueden producirse esofagitis y proctitis.

3. *Efectos mucocutáneos:*

a. La estomatitis es un signo precoz de toxicidad grave. Evoluciona desde la inflamación y el eritema a la ulceración manifiesta, que se vuelve hemorrágica en un número reducido de pacientes.

b. La alopecia parcial es frecuente.

c. De forma esporádica, se observa hiperpigmentación de la piel del rostro, las manos y las venas usadas para la infusión.

d. Exantema maculopapuloso poco frecuente.

e. La exposición solar tiende a aumentar las reacciones cutáneas.

f. El exantema de manos y pies, con descamación eritematosa y fisuras de las palmas de las manos y las plantas de los pies, es habitual con la infusión continua, y ocasional con otras pautas o combinaciones.

4. *Otros efectos:*

a. La neurotoxicidad, incluyendo la cefalea, las alteraciones visuales leves y la ataxia cerebelosa, es poco frecuente.

b. Aumento de producción de lágrimas poco frecuente.

c. En algunas ocasiones se produce cardiotoxicidad, incluidas arritmias, angina de pecho, isquemia y muerte súbita. Puede ser más frecuente con la infusión continua y antecedentes de coronariopatía.

FLUTAMIDA

Mecanismo de acción. La flutamida es un inhibidor competitivo de los andrógenos en el receptor androgénico celular en las células del cáncer de próstata.

Indicación principal. Carcinoma de próstata, con mayor frecuencia en combinación con agonistas de LHRH.

Pauta y dosis habituales. 250 mg v.o. cada 8 h.

Precauciones especiales. Antes de iniciar el tratamiento con flutamida, deben medirse las concentraciones séricas de transaminasas. No se recomienda la administración de flutamida en pacientes cuyos valores séricos de transaminasas superen el doble de los límites superiores de la normalidad.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son poco frecuentes u ocasionales. La diarrea, la flatulencia y el dolor abdominal leve también se observan de forma ocasional.

3. *Efectos mucocutáneos.* De forma ocasional, se produce un exantema cutáneo leve.

4. *Otros efectos:*

a. Son frecuentes los efectos farmacológicos secundarios, entre ellos el dolor mamario con la palpación, la tumefacción mamaria, los sofocos, la impotencia y la pérdida de la libido, aunque dichos efectos son

reversibles tras cesar el tratamiento.

b. Son poco frecuentes los valores elevados de las pruebas de la función hepática; la insuficiencia hepática es inusual, aunque puede preceder a la la aparición de síntomas seudogripales, o dolor con la palpación del cuadrante superior derecho.

c. La hipertensión arterial aparece de forma ocasional.

d. Los episodios cardiovasculares adversos son similares a los observados en la orquiectomía.

FULVESTRANT

Mecanismo de acción. El fulvestrant es un antagonista del receptor estrogénico que se une al receptor de estrógenos de forma competitiva. Disminuye la proteína del receptor estrogénico en las células del cáncer de mama humano. Existe una inhibición irreversible in vitro del crecimiento de las líneas celulares del cáncer de mama humano sensibles a los estrógenos y resistentes al tamoxifeno.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas en las que la enfermedad evoluciona tras el tratamiento antiestrogénico. (No existen datos de la eficacia en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado.)

2. Cáncer de mama metastásico positivo para receptores estrogénicos en mujeres posmenopáusicas en las que la enfermedad evoluciona tras el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa de tercera generación.

Dosis y pautas habituales

1. 500 mg i.m. durante 1 a 2 min en forma de dos inyecciones coincidentes de 5 ml (50 mg/ml) en cada nalga, que se repite una vez al mes tras la dosis inicial los días 1, 15 y 29.

2. En los pacientes con alteración hepática moderada (clase B de la escala Child-Pugh) se reducirá la dosis a 250 mg, usando la misma pauta descrita antes.

Precauciones especiales. En los pacientes con alteración hepática grave no se ha evaluado la seguridad.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La anemia es muy infrecuente.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas son frecuentes; los vómitos, el estreñimiento, la diarrea y la anorexia se observan de forma esporádica.

3. *Efectos mucocutáneos.* En ocasiones aparece exantema y aumento de la

sudoración.

4. *Otros efectos:*
   - **a.** La cefalea, el dolor lumbar, el dolor abdominal, el dolor en el lugar de la inyección y el dolor pélvico son esporádicos. Algunos pacientes también presentan fiebre o un síndrome seudogripal.
   - **b.** La vasodilatación y el edema se observan de forma ocasional.
   - **c.** Mareo, insomnio, parestesias, depresión y ansiedad esporádicos.
   - **d.** Faringitis, disnea y aumento de la tos de forma esporádica.

GEFITINIB

Otros nombres. ZD1839.

Mecanismo de acción. El gefitinib inhibe selectivamente la actividad de la tirosina cinasa del EGFR. La alteración de la tirosina cinasa del EGFR por el gefitinb altera la autofosforilación estimulada por el factor de crecimiento epidérmico y, por tanto, bloquea las señales de crecimiento en el interior de la célula.

Indicación principal. Carcinoma de pulmón, como monoterapia para el tratamiento continuo de pacientes con cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico, tras el fracaso de quimioterapias con docetaxel y basadas en el platino que se están mejorando o que han mejorado con su uso.

Dosis y pauta habituales. 250 mg/día (si aparecen diarrea o reacciones cutáneas, puede ser necesaria su interrupción).

Precauciones especiales. La diarrea puede limitar la dosis y exigir la interrupción del fármaco.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Poco frecuentes, salvo la anemia, que se observa de forma esporádica y no está relacionada con la dosis.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente la aparición de náuseas, vómitos y diarrea. Esta última puede llegar a limitar la dosis. La anorexia, el estreñimiento y el dolor abdominal también son frecuentes, pero no suelen ser graves.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la aparición de una erupción acneiforme o tipo foliculitis, que suele observarse hacia el día 14; la frecuencia y la intensidad están relacionadas con la dosis. Puede asociarse a sequedad cutánea y prurito. El exantema no suele empeorar al continuar el tratamiento y se resuelve al cabo de una semana de interrupción del fármaco. De forma ocasional, se observa xerostomía y conjuntivitis.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Disnea esporádica a frecuente.
   - **b.** Astenia habitual.
   - **c.** Cefalea esporádica.

d. Somnolencia esporádica.
e. El aumento de las transaminasas hepáticas se observa de forma ocasional, pero puede ser importante (grado 3 o 4).

GEMCITABINA

Mecanismo de acción. Tras metabolizarse en el interior de las células a los nucleótidos difosfato y trifosfato activos, la gemcitabina, un análogo de la citidina, inhibe la ribonucleótido reductasa y compite con el trifosfato de desoxicitidina para la incorporación al ADN.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de páncreas, localmente avanzado o metastásico.
2. Carcinomas no microcíticos de pulmón.
3. Carcinomas de mama, vías biliares, vejiga y ovario.
4. Linfoma no hodgkiniano.
5. Sarcoma de partes blandas.

Dosis y pautas habituales

1. 1 000 mg/m^2 i.v. durante 30 min una vez a la semana hasta 7 semanas, cuando se usa como monoterapia. Tras una semana de reposo, las tandas posteriores se administran una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas.
2. 1 000 a 1 250 mg/m^2 i.v. durante 30 min una vez a la semana durante 2 a 3 semanas sucesivas durante cada tanda de 3 a 4 semanas, cuando se usa en pautas de politerapia.

Precauciones especiales. La prolongación del período de infusión a más de 60 min aumenta la toxicidad.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros factores hematológicos.* Son frecuentes y están relacionados con la dosis. En algunas ocasiones, se observa un síndrome hemolítico-urémico manifiesto, pero pueden ser más frecuentes los casos más leves con insuficiencia renal.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero sólo son graves de forma ocasional. La diarrea y el estreñimiento pueden ser de esporádicos a frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* En ocasiones se observa la aparición de exantema, alopecia y mucositis.
4. *Otros efectos:*
a. Son frecuentes los aumentos transitorios de las transaminasas y la

fosfatasa alcalina séricas. La hepatotoxicidad grave es poco frecuente.

b. La poteinuria y la hematuria leves son frecuentes.

c. Es frecuente la fiebre con infección documentada.

d. Neurotoxicidad: parestesias leves esporádicas.

e. Disnea esporádica.

GEMTUZUMAB OZOGAMICINA

Mecanismo de acción. El gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el antígeno CD33 que se conjuga con la caliqueamicina, un antibiótico antitumoral citotóxico. Una vez unido al antígeno CD53, el fármaco se internaliza, se libera la caliqueamicina, y su reactivo intermedio se une al ADN y produce roturas bicatenarias en el ADN, así como la muerte celular.

Indicación principal. Pacientes con LMA que expresa CD53 que tienen más de 60 años y que no se consideran candidatos para recibir otra quimioterapia citotóxica.

Dosis y pautas habituales

1. 9 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa de 2 h, los días 1 y 15.

2. En politerapia, 6 mg/m^2 como infusión durante 2 h para la inducción, y 3 mg/m^2 como mantenimiento.

Precauciones especiales

1. Los episodios relacionados con la infusión pueden consistir en fiebre, náuseas, escalofríos, hipotensión, disnea y anafilaxia. Debe administrarse tratamiento previo con paracetamol y difenhidramina para disminuir estos efectos; también puede ser útil administrar metilprednisolona previamente.

2. Si aparecen disnea o hipotensión grave, se interrumpirá la infusión. La anafilaxia, el edema pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria aguda suelen requerir la interrupción del tratamiento.

3. Puede producirse hepatotoxicidad, incluyendo enfermedad venooclusiva, incluso en pacientes sin antecedentes de hepatopatía o trasplante de hemocitoblastos.

4. Puede producirse un síndrome de lisis tumoral, sobre todo cuando el recuento leucocítico es superior a 30 000/μl.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Prácticamente siempre aparecen granulocitopenia y trombocitopenia, que pueden ser de graves a mortales. Es frecuente la anemia grave o muy grave.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea son frecuentes, pero sólo en

ocasiones son graves.

3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema, la reacción local, las petequias, la estomatitis, la faringitis y la rinitis pueden observarse de forma ocasional o llegar a ser frecuentes. El herpes simple es habitual. No se produce alopecia.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Los escalofríos, la fiebre, la cefalea, las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero suelen resolverse en las 4 h siguientes al final de la infusión. Aparecen menos tras la segunda dosis.
5. *Otros efectos:*
   a. La hiperglucemia y la disnea son esporádicas. La hipoxia es poco frecuente (alrededor del 5 %).
   b. Con frecuencia hay un aumento de la tos, la disnea y la epistaxis. La neumonía o la disnea grave son esporádicas. Los derrames pleurales, el edema pulmonar no cardiogénico y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son poco frecuentes.
   c. Las infecciones graves o potencialmente mortales son frecuentes. Entre ellas se encuentran la sepsis, la neumonía y las infecciones oportunistas.
   d. De forma esporádica se observan hipertensión, hipotensión y taquicardia.
   e. Las alteraciones reversibles de la función hepática son frecuentes y, en ocasiones, graves o mortales. Las alteraciones hepáticas mortales, entre ellas la enfermedad venooclusiva, son muy poco frecuentes. Los signos que pueden indicar hepatotoxicidad grave son el aumento rápido de peso, el dolor en el hipocondrio derecho, la hepatomegalia, la ascitis y el aumento de los valores de las pruebas de función hepática.

HIDROXIUREA

Otros nombres. Hidroxicarbamida.

Mecanismo de acción. La hidroxiurea interfiere en la síntesis de ADN, al menos en parte inhibiendo la conversión enzimática de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos.

Indicaciones principales

1. Carcinomas de cabeza y cuello.
2. LMC; LLA y leucemia no linfocítica aguda con recuento de blastos elevado.
3. Trombocitemia esencial.
4. Policitemia vera.
5. Prevención del síndrome del ácido retinoico en la leucemia promielocítica aguda.
6. Drepanocitosis con frecuentes crisis drepanocíticas dolorosas.

Dosis y pautas habituales

1. 800 mg/m^2 a 2 000 mg/m^2 v.o. como dosis diaria única o fraccionada. La dosis se aumenta o se reduce según su eficacia y tolerabilidad.
2. 3 200 mg/m^2 v.o. como dosis única cada 3 días (no en las leucemias).
3. La dosis inicial en la drepanocitosis es de 15 mg/kg/día, con aumentos de 5 mg/kg cada 12 semanas, mientras el recuento absoluto de neutrófilos sea superior a 2 000/µl y la cifra de trombocitos sea superior a 80 000/µl.

Precauciones especiales. La dosis diaria debe ajustarse según las tendencias del hemograma. Hay que procurar no variar la dosis con demasiada frecuencia, porque existe un retraso en la respuesta. Se han observado efectos tóxicos vasculíticos cutáneos importantes, incluida la aparición de úlceras y gangrena, sobre todo asociados a tratamiento actual o anterior con interferón. Las reacciones tóxicas pueden ser mayores en los pacientes con alteración de la función renal, como puede suceder en los pacientes ancianos. Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 60, se reducirán las dosis un 50 %.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Se produce con dosis superiores a 1 600 (mg/m^2)/día hacia el día 10. La recuperación suele ser rápida. Es frecuente observar un aumento del volumen corpuscular medio.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas son frecuentes cuando se administran dosis elevadas. Otros efectos gastrointestinales son poco frecuentes. Puede observarse pancreatitis en pacientes con infección por el VIH tratados con didanosina u otros antivíricos.
3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis es muy poco frecuente. Puede aparecer exantema maculopapuloso. La inflamación de las mucosas causada por la radiación puede exagerarse.
4. *Otros efectos:*
   a. La alteración temporal de la función renal o la disuria son poco frecuentes.
   b. Los trastornos del SNC son muy poco frecuentes.
   c. Puede ser leucemógena y teratógena.

HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS, ANÁLOGOS

Otros nombres. Análogos de LHRH, leuprolida, goserelina, pamoato de triptorelina.

Mecanismo de acción. Liberación inicial de FSH y LH de la adenohipófisis, seguida de la disminución de la secreción de gonadotropinas debido a la desensibilización de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y el consiguiente descenso de las hormonas gonadales respectivas. También puede tener efectos directos sobre células neoplásicas, al menos en el cáncer de mama, en las que se han demostrado sitios de unión de GnRH.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de próstata metastásico.
2. Carcinoma de mama en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con enfermedad metastásico (goserelina).

Dosis y pauta habituales

1. Leuprolida de liberación prolongada: 7,5 mg/mes i.m., 22,5 mg i.m. cada 3 meses o 30 mg i.m. cada 4 meses.
2. Goserelina de liberación prolongada: 3,6 mg s.c. cada 4 semanas o 10,8 mg s.c. cada 12 semanas. En el carcinoma de mama se usará sólo implante de 3,6 mg.
3. Triptorelina de liberación prolongada: 3,75 mg i.m. al mes; 22,5 mg i.m. cada 6 meses.

Precauciones especiales. Puede producirse un empeoramiento de los síntomas durante las primeras semanas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Muy poco frecuentes, si es que se produce alguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento son poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Con poca frecuencia se observa eritema y equimosis en el lugar de la inyección, exantema, alopecia y prurito.
4. *Efectos cardiovasculares.* Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y episodios trombóticos con poca frecuencia. Se observa edema periférico esporádicamente.
5. *Otros efectos:*
   a. SNC: mareo, dolor, cefalea y parestesias poco frecuentes.
   b. Endocrinos: sofocos y disminución de la libido frecuentes; ginecomastia con o sin dolor con la palpación poco frecuente; impotencia esporádica a frecuente.
   c. El dolor óseo o la «reagudización del dolor» es habitual al principio del tratamiento en pacientes con metástasis óseas. Este puede reducirse al mínimo mediante tratamiento previo con flutamida u otro antagonista androgénico en los hombres con cáncer de próstata.
   d. Se han documentado casos de reacciones de hipersensibilidad con anafilaxia y edema angioneurótico en algunas ocasiones.

IBRITUMOMAB TIUXETÁN

Otros nombres. IDEC-Y2B8.

Mecanismo de acción. El ibritumomab es un anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 conjugado con tiuxetán que sufre la quelación a itrio-90 puro (90Y) emisor de radiación β. El mecanismo de acción comprende la citotoxicidad mediada por

anticuerpos y la radioterapia contra dianas celulares (radioinmunoterapia).

Indicaciones principales

1. Linfoma no hodgkiniano, de bajo grado o folicular de linfocitos B, que expresa CD20 y que no responde al rituximab
2. Pacientes con linfoma no hodgkiniano folicular sin tratamiento previo que logran una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea.

Dosis y pautas habituales

Día 1: se administran 250 mg/m^2 de rituximab por infusión intravenosa. A las 4 h de la infusión de rituximab, se administran 5 mCi de iritumomab tiuxetán i.v. marcado con indio-111. Se evaluará la biodistribución mediante gammagrafía con radionúclidos 48 h a 72 h después de la administración del iritumomab tiuxetán marcado con indio-111. Sólo si la biodistribución es aceptable, se seguirá hasta el día 7 (u 8 o 9).

Día 7, 8 o 9: se administrarán 250 mg/m^2 de rituximab mediante infusión intravenosa.

1. Si la cifra de trombocitos es de al menos 150 000/mm3: a las 4 h de la infusión de rituximab se administrarán 0,4 mCi/kg (14,8 MBq/kg) de iritumomab tiuxetán 90Y i.v.. La dosis máxima permitida de este último es de 32 mCi.
2. Si la cifra de trombocitos es de al menos 100 000/mm3, pero no superior a 149 000/mm3, en pacientes con recidiva o que no responden al tratamiento, a las 4 h de la infusión de rituximab se administrarán 0,3 mCi/kg (11,1 MBq por kg) de iritumomab tiuxetán 90Y i.v.
3. Si la cifra de trombocitos es inferior a 100 000, no se administrará tratamiento.

Precauciones especiales. Se utilizará con precaución en pacientes con afectación medular de, al menos, un 25 % con linfoma, antes de la radioterapia externa sobre al menos un 25 % de médula ósea, o con antecedentes de anticuerpos antimurinos humanos (HAMA, *human antimouse antibodies*) o HACA. Dado que el fármaco no emite radiación γ, no se necesita hospitalización.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia, la linfocitopenia, la anemia y la trombocitopenia son frecuentes y están relacionadas con la dosis de radionúclido. En el extremo más elevado de la dosis, el 25 % presentará recuentos de neutrófilos mínimos (nadir) inferiores a 500/μl. Las citopenias son prolongadas en la mayoría de los pacientes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Es frecuente que se

produzcan náuseas y vómitos leves. La diarrea aparece de forma esporádica.

3. *Efectos mucocutáneos.* Pueden producirse graves reacciones cutáneas y mucocutáneas, algunas mortales, pero son muy poco frecuentes. La urticaria y el prurito aparecen de forma esporádica.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones a la infusión.* De forma esporádica, se produce fiebre relacionada con la infusión, escalofríos, mareo, astenia, cefalea, dolor lumbar, artralgias e hipotensión, y pueden ser síntomas importantes. Pueden aparecer HAMA o HACA.
5. *Otros efectos:* en el 1 % al 5 % de los pacientes tratados se ha detectado leucemia y SMD.

IDARUBICINA

Otros nombres. 4-Demetoxidaunorubicina, IDA.

Mecanismo de acción. Rotura de la cadena de ADN mediada por efectos de antraciclinas sobre la topoisomerasa II o radicales libres; intercalación del ADN; inhibición de la ADN polimerasa.

Indicaciones principales

1. Leucemia no linfocítica aguda.
2. Crisis blástica de la LMC.
3. LLA.

Dosis y pautas habituales. Durante la inducción se administran 12 (mg/m^2)/día a 13 (mg/m^2)/día i.v. durante 3 días (por lo general, junto con citarabina); durante la consolidación, se administran 10 (mg/m^2)/día a 12 (mg/m^2)/día i.v. durante 2 días.

Precauciones especiales. Se administrará durante varios minutos en el mismo lado de una infusión intravenosa continua, procurando evitar la extravasación. La cardiotoxicidad puede ser menor que con la daunorubicina. La dosis máxima no se ha establecido aún. Las dosis acumulativas mayores de 150 mg/m^2 se han asociado a una disminución de la fracción de eyección cardíaca.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Aparecen prácticamente siempre (universales) y limitan la dosis.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes las náuseas, los vómitos y la anorexia. La diarrea puede ser de esporádica a frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es habitual; la mucositis es frecuente, pero no suele ser grave.
4. *Otros efectos:*
   a. La disfunción hepática es habitual, pero no suele ser grave y no está claro que se deba a la idarubicina.

b. Los efectos renales son frecuentes, pero no suelen ser clínicamente significativos.
c. Los efectos cardíacos no son frecuentes durante la inducción y la consolidación (1 % a 5 %).
d. Si se produce infiltración, es probable la lesión tisular.
e. Se observan efectos neurológicos esporádicos.

IFOSFAMIDA

Mecanismo de acción. La activación metabólica por enzimas hepáticas microsómicas da lugar a productos intermedios biológicamente activos que atacan los puntos nucleófilos, sobre todo en el ADN.

Indicaciones principales

1. Cáncer de testículos y pulmonar.
2. Sarcomas óseos y de partes blandas.
3. Linfoma.

Dosis y pautas habituales

1. Se administran 1,2 g/m^2/día i.v. durante 30 min o más durante 5 días consecutivos cada 3 o 4 semanas, generalmente con otros fármacos. Se administran 120 mg/m^2 de mesna justo antes que la ifosfamida, y a continuación 1 200 mg/m^2 de mesna en forma de infusión continua diaria hasta 16 h después de la última dosis de ifosfamida.
2. Se administran 3,6 (g/m^2)/día i.v. como infusión de 4 h durante 2 días consecutivos, generalmente con otros fármacos. Se administra mesna en dosis de 750 mg/m^2 i.v., inmediatamente antes, y 4 h y 8 h después de iniciar la ifosfamida.

Se han utilizado dosis superiores de forma experimental, hasta 14 g/m^2 por tanda durante un período de 6 días, con dosis iguales o superiores de mesna.

Precauciones especiales. Debe utilizarse con mesna para evitar la cistitis hemorrágica. La dosis de mesna es de al menos el 20 % de la dosis de ifosfamida (según el peso), se administra inmediatamente antes de la ifosfamida (o mezclado) y de nuevo, 4 h y 8 h después de la ifosfamida para detoxificar los metabolitos urinarios que causan la cistitis hemorrágica. Las dosis superiores de ifosfamida pueden necesitar dosis mayores y más prolongadas de mesna. Ni el mesna ni su único metabolito, el disulfuro de mesna, afectan a la ifosfamida ni a sus metabolitos antineoplásicos. El disulfuro de mesna es reducido en el riñón a un compuesto sin tioles, que reacciona químicamente a continuación con metabolitos urotóxicos, causando su detoxificación. También se necesita hidratación intensa con un mínimo de 2 l/día de hidratación v.o. o i.v. Se administrará en forma de infusión intravenosa

lenta durante un período de al menos 30 min.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión es un efecto secundario limitante de la dosis. Las trombocitos se respetan relativamente. Los valores mínimos (nadir) de granulocitos suelen alcanzarse a los 10 a 14 días, y se observa la recuperación hacia el día 21. Con dosis superiores puede aparecer trombocitopenia.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes sin pauta de antieméticos habituales.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es frecuente; con dosis habituales, no suele producirse mucositis; la dermatitis es muy poco frecuente.
4. *Cistitis hemorrágica.* Frecuente y limitante de la dosis, salvo que se utilice un fármaco uroprotector como el mesna. Con este último, la incidencia de cistitis hemorrágica es del 5 % al 10 %, y es poco frecuente observar una hematuria macroscópica. Si se aumenta la duración del mesna, puede aliviarse el problema durante tandas posteriores.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Se observan efectos tóxicos esporádicos sobre el SNC (somnolencia, confusión, psicosis depresiva, alucinaciones, desorientación y, pocas veces, alteraciones en los pares craneales o coma) con dosis en los valores inferiores; son más habituales con dosis mayores.
   - **b.** Es frecuente la esterilidad en hombres y mujeres, al igual que sucede con otros alquilantes.
   - **c.** La alteración renal puede producirse de forma esporádica o llegar a ser frecuente. Puede haber un síndrome de Fanconi dependiente de la dosis. Puede existir acidosis grave.
   - **d.** La disfunción hepática es poco frecuente.
   - **e.** La flebitis es poco frecuente.
   - **f.** La fiebre es muy poco frecuente.
   - **g.** La neuropatía periférica con tratamiento en dosis elevadas es poco frecuente.

IMATINIB (MESILATO)

Otros nombres. Inhibidor de transducción de señales 571.

Mecanismo de acción. Inhibidor de la tirosina cinasa constitutivamente activada Bcr-Abl que se crea a consecuencia de la translocación cromosómica (9;22), y que es necesario para la función de transformación y el exceso de proliferación observado en la LMC. También inhibe los RTK para el factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGF, *platelet derived growth factor*), el factor de hemocitoblastos y c-Kit, este último activado en los tumores del estroma gastrointestinal.

Indicaciones principales

1. LMC en la fase crónica, acelerada o blástica de la enfermedad.
2. LLA, Ph+.
3. Tumores del estroma gastrointestinal Kit+ (CD117), complementario y enfermedad metastásico.
4. SMD o enfermedades mieloproliferativas (EMP) con reordenamientos del gen del receptor del PDGF.
5. Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) Sin mutación D1816V de c-Kit o con estado desconocido de mutación de c-Kit.
6. Síndrome hipereosinófilo (SHE) o leucemia eosinófila crónica (LEC) con cinasa de fusión FIP1Li-PDGFRα (delección CHIC2, y también si la cinasa de fusión es negativa o se desconoce).
7. Dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP).

Dosis y pautas habituales

1. 400 mg/día v.o. en la fase crónica de la LMC, el SMD o EMP, o tumores del estroma gastrointestinal. Se reducirá a 300 mg/día con alteración hepática grave o alteración renal moderada.
2. 600 mg/día v.o. en la fase acelerada o crisis blástica de LMC o LLA Ph+.
3. 100 mg/día a 400 mg/día v.o. en la MSA, el DHE o la LEC.
4. 800 mg/día v.o. en el dermatofibrosarcoma protuberante.

Precauciones especiales. Se usará con precaución cuando se administre a pacientes con cardiopatías, que tienen una mayor posibilidad de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva grave, edema y retención importante de líquido. El riesgo es particularmente elevado en los pacientes con recuentos de eosinófilos elevados que pueden sufrir shock cardiogénico. Se han documentado casos de perforaciones gastrointestinales, así como de reacciones dermatológicas ampollosas. Los pacientes que necesitan anticoagulación no deben tratarse con warfarina. El imatinib es un inhibidor de CYP3A4, y es metabolizado fundamentalmente por esta isoenzima.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia y la trombocitopenia moderadas son frecuentes en todas las fases, aunque no suelen ser importantes, salvo en pacientes en la fase acelerada o en crisis blástica de una LMC.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea, pero no suelen ser graves.
3. *Efectos mucocutáneos.* Son frecuentes el exantema cutáneo y la nasofaringitis; el prurito y las petequias son ocasionales. Se han documentado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.
4. *Otros efectos:*

a. Son frecuentes la retención de líquido y el edema. El derrame pleural y la ascitis se observan esporádicamente.
b. Son frecuentes los calambres o el dolor osteomuscular, las artralgias, la cefalea, la fiebre y el cansancio, pero no es habitual que sean graves ni potencialmente mortales.
c. La disnea y la tos se observan de forma ocasional.
d. El aumento de los valores de las pruebas funcionales hepáticas es esporádico. Se han observado casos poco frecuentes de hepatotoxicidad grave.
e. El aumento de la creatinina sérica y la hipopotasemia son ocasionales, pero casi nunca graves.
f. La insuficiencia cardíaca congestiva es poco frecuente, pero puede causar edema pulmonar y derrame pericárdico en ocasiones excepcionales. Puede estar relacionada con inhibición de Abl por el imatinib, que a su vez puede estar asociado con la función mitocondrial en el corazón.
g. Durante el tratamiento con imatinib, deben controlarse los valores de TSH en los pacientes que han sufrido una tiroidectomía y que están siendo tratados con levotiroxina.

INTERFERÓN α

Mecanismo de acción. Se cree que interviene en la inhibición directa del crecimiento de las células tumorales y en la modulación de la respuesta inmunitaria al hospedador, incluyendo la activación de células NK, la modulación de la producción de anticuerpos y la inducción de antígenos principales de histocompatibilidad.

Indicaciones principales

1. Melanoma (tanto como tratamiento complementario como tratamiento de la enfermedad metastásico).
2. Carcinoma de células renales.
3. Mieloma múltiple.
4. Sarcoma de Kaposi asociado al VIH.
5. LMC.
6. Linfoma no hodgkiniano (bajo grado), micosis fungoides.
7. Condilomas acuminados (intralesional).
8. Hepatitis crónica B y C.

Dosis y pautas habituales

1. 3 a 10 millones de UI, i.m. o s.c. en varias pautas. Durante varias semanas o meses, suele utilizarse la dosis diaria, seguida por tres veces a la semana.
2. Como tratamiento complementario en el melanoma de riesgo elevado, 20 millones de UI/m^2 i.v. 5 días consecutivos a la semana durante 4 semanas, y

a continuación, 10 millones de UI/m^2 s.c. tres veces a la semana durante 48 semanas.

3. En el sarcoma de Kaposi asociado con VIH, 1 a 5 millones de UI/día s.c., con modificaciones de la dosis según la toxicidad.

4. En investigación, las dosis han sido superiores (hasta 50 millones de UI/m^2 por dosis), generalmente i.v. en dosis superiores a 10 millones de UI/m^2.

Precauciones especiales. Pueden causar o empeorar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunitarios, isquémicos e infecciosos potencialmente mortales o mortales. Los pacientes con signos o síntomas persistentemente graves o que empeoran de estas afecciones deben dejar de recibir tratamiento.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes, aunque suelen ser leves o moderados y transitorios, incluso con el tratamiento continuado. Pueden asociarse (25 % de los pacientes tratados con el tratamiento complementario recomendado para el melanoma) dosis superiores con recuentos de granulocitos inferiores a 750/μl y el consiguiente aumento de infección.

2. *Náuseas, vómitos y efectos gastrointestinales.* La anorexia y las náuseas son habituales, y se observan hasta en dos terceras partes de los pacientes, pero los vómitos sólo aparecen de forma ocasional. La diarrea o la emisión de heces sueltas son ocasionales a frecuentes.

3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica a frecuente aparece exantema, sequedad, inflamación de la orofaringe, piel seca o prurito, y alopecia parcial.

4. *Otros efectos:*

a. Un síndrome seudogripal con cansancio, fiebre, escalofríos, sudoración, mialgias, artralgias y cefalea puede ser de aparición frecuente a universal, con aumento de la gravedad al aumentar las dosis. Tiende a disminuir al continuar el tratamiento y con paracetamol.

b. Efectos neurológicos:

(1) Sistema nervioso periférico: parestesias o entumecimiento de forma ocasional.

(2) Los efectos tóxicos sobre el SNC son poco frecuentes con dosis inferiores, pero con dosis superiores existe una mayor probabilidad de aparición de problemas, entre ellos cefalea, mareo, somnolencia, ansiedad, depresión (incluida conducta suicida), confusión, alucinaciones, disfunción cerebelosa y labilidad emocional,

c. Efectos sistémicos generales: con la administración crónica, es frecuente el cansancio, la anorexia y el adelgazamiento.

d. Efectos cardiovasculares: la hipotensión leve es frecuente, pero casi nunca sintomática. En muy pocas ocasiones se observan hipertensión, dolor torácico, arritmias y otros trastornos cardiovasculares.

e. Efectos respiratorios: en dosis elevadas, aparece disnea y tos de forma

ocasional.

f. Efectos infecciosos: el empeoramiento de erupciones herpéticas y herpes labial es poco frecuente.

g. *Otros efectos:* con escasa frecuencia, se producen calambres en las piernas, insomnio, urticaria, sofocos y trastornos de la coagulación. También son poco frecuentes los problemas visuales, entre ellos la visión borrosa, la diplopía, la xeroftalmía, el nistagmo y la fotofobia.

h. *Efectos metabólicos y alteraciones analíticas:*

(1) Elevación frecuente de las enzimas hepáticas.

(2) Ligera proteinuria y aumento de la creatinina sérica de forma ocasional.

(3) Hipercalcemia esporádica.

(4) Hipotiroidismo e hipertiroidismo con o sin anticuerpos antitiroideos.

(5) Hipertrigliceridemia con escasa frecuencia.

(6) Los anticuerpos (de fijación y neutralizantes) se producen con más facilidad con el interferón α-2a que con el interferón α-2b. Las implicaciones de ello no están claras, pero puede asociarse a la aparición de resistencia clínica en algunos pacientes.

IPILIMUMAB

Otros nombres. MDX 010, MDX-CTLA 4.

Mecanismo de acción. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que antagoniza el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), un regulador negativo del sistema inmunitario, con lo que potencia la respuesta de linfocitos T antitumorales.

Indicación principal. Melanoma avanzado o metastásico.

Dosis y pauta habituales. Se administran 3 mg/kg a 10 mg/kg durante 90 min cada 3 semanas durante cuatro dosis. El tratamiento se repite cada 12 semanas en los pacientes que responden (respuesta completa o parcial, o enfermedad estable).

Precauciones especiales. Se ha observado diarrea que evoluciona a colitis grave, incluyendo perforación abdominal, y cuya etiología parece ser inmunitaria y necesita tratamiento urgente tras las directrices terapéuticas habituales de la diarrea, incluidos corticoesteroides cuando existen signos de diarrea grave o colitis diagnosticada.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes la anemia, la leucocitopenia y la linfocitopenia de grado 3 o más, pero sólo esporádicamente. La trombosis venosa es poco frecuente.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero no suelen ser graves. La diarrea también es frecuente, y de forma esporádica, grave (grado 3), y además puede asociarse con colitis.

3. *Efectos mucocutáneos.* El prurito es habitual (> 40 %), al igual que el exantema cutáneo.

4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Muchos de

los efectos no hematológicos, sobre todo cutáneos y gastrointestinales, pueden tener una etiología inmunitaria y necesitan tratamiento urgente.

5. *Otros efectos:*

a. El cansancio es frecuente, y de forma ocasional, grave.

b. El aumento de las transaminasas es habitual, y de forma ocasional (8%), de grado 3 o 4. También puede observarse un aumento importante de la bilirrubina, así como pancreatitis.

c. Endocrinos: insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipopituitarismo poco frecuentes o muy poco frecuentes.

d. La disnea es frecuente.

e. El dolor es habitual.

f. La confusión es esporádica.

IRINOTECÁN

Mecanismo de acción. El irinotecán, un derivado semisintético e hidrosoluble de la camptotecina, es un profármaco del metabolito lipófilo SN38, un potente inhibidor de la topoisomerasa I, una enzima esencial para la replicación y la transcripción eficaces. Se une al complejo escindible topoisomerasa I-ADN, impidiendo la nueva unión tras la escisión por la topoisomerasa I.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de colon o recto, esófago o estómago.

2. Carcinoma de pulmón.

3. Glioblastoma multiforme.

Dosis y pautas habituales

1. 80 mg/m^2 a 125 mg/m^2 i.v. durante 90 min a la semana durante 4 semanas, seguido de un reposo de 2 semanas hasta completar una tanda, cuando se usa como monoterapia o en combinación con fluorouracilo y ácido folínico.

2. 180 mg/m^2 i.v. durante 90 min cada 2 semanas cuando se usa con ácido folínico (durante 2 h) más embolada de fluorouracilo seguido por una infusión de 22 h de fluorouracilo. En los pacientes tratados al mismo tiempo con antiepilépticos de inducción enzimática, las dosis deben multiplicarse aproximadamente por cuatro.

En caso de diarrea importante o más grave (al menos siete deposiciones durante el tratamiento previo), las dosis deben interrumpirse. Cuando la diarrea mejora (no más de siete deposiciones durante el tratamiento anterior), puede reiniciarse el tratamiento disminuyendo la dosis en 25 mg/m^2 a 30 mg/m^2 durante la tanda actual y las siguientes, si las deposiciones aumentan de siete a nueve al día, y en 50 mg/m^2 a 60 mg/m^2 si hay diez o más deposiciones. En caso de neutrocitopenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1 000), las dosis también se suspenden durante el

tratamiento y se reducen en la misma tanda y en los posteriores.

Precauciones especiales. Puede aparecer diarrea temprana o tardía. La que se produce en 24 h (efecto colinérgico) debe tratarse con 0,25 mg a 1 mg i.v. de atropina. La diarrea tardía debe tratarse pronto con loperamida (hasta 2 mg cada 2 h hasta que el paciente no presente diarrea durante 12 h), y reposición inmediata de líquidos y electrólitos como esté indicado, si la diarrea se agrava (aumento de siete o más deposiciones al día), o si existe deshidratación o hipotensión ortostática. Hay que tener en cuenta el tratamiento antibiótico, como el uso de una fluoroquinolona por vía oral, sobre todo si el paciente está neutrocitopénico. También se ha descrito un síndrome vascular caracterizado por episodios tromboembólicos repentinos inesperados.

La dosis debe reducirse en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, una variación de un gen de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa y su enzima correspondiente (UGT1A1), que es responsable de la glucuronidación de la bilirrubina y que interviene en la desactivación de SN-38, metabolito activo tóxico del irinotecán. Puede comprobarse mediante el Invader UGT1A1 Molecular Assay.

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia es frecuente y suele ser grave, sobre todo en politerapia; la anemia y la trombocitopenia son frecuentes, pero inusualmente graves, salvo en el paciente homocigoto para UGT1A1*28.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, y en ocasiones, graves. La diarrea precoz es habitual, pero inusualmente grave. La diarrea tardía es frecuente (85 %) y en ocasiones es grave (15 %) o mortal (5-10 %). La diarrea grave puede ser más frecuente si el paciente es homocigoto para UGT1A1*28. Los dolores cólicos abdominales son frecuentes y ocasionalmente graves. La anorexia es habitual. El estreñimiento y la dispepsia son esporádicas. Casi nunca aparecen íleo, colitis o megacolon tóxico.
3. *Efectos mucocutáneos.* Son frecuentes la alopecia y la mucositis. En ocasiones se observa exantema y sudoración.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La fiebre es habitual y casi nunca es grave.
   - **b.** De forma esporádica, se observan cefalea, dolor lumbar, escalofríos y edema.
   - **c.** Son frecuentes los aumentos de grado 1 a 2 en las pruebas de función hepática; las alteraciones graves de la función hepática son infrecuentes, salvo en los pacientes con metástasis hepáticas diagnosticadas.
   - **d.** La disnea, la tos o la rinitis son de esporádicas a frecuentes, pero suelen ser leves.
   - **e.** En ocasiones aparecen insomnio o mareos.
   - **f.** La rubefacción aparece a veces.
   - **g.** Las reacciones anafilácticas son poco frecuentes.

IXABEPILONA

Mecanismo de acción. La ixabepilona es un análogo de la epotilona B que se une a

subunidades de β-tubulina en los microtúbulos, lo que causa la inhibición de la dinámica de los microtúbulos, bloqueando a la célula en mitosis y provocando la muerte celular.

Indicación principal. Cáncer de mama, generalmente tras el tratamiento ineficaz con antraciclinas y taxanos. Suele administrarse combinada con capecitabina.

Dosis y pauta habitual. Se administran 40 mg/m^2 i.v. durante 3 h cada 3 semanas. Todos los pacientes deben recibir tratamiento antes con antagonistas de los receptores histamínicos H1 y H2.

Precauciones especiales. Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la ixabepilona o a otros fármacos que contienen aceite de ricino polioxietilado deben recibir tratamiento antes con dexametasona. Si las reacciones fueron graves, no se tratarán. La administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4, como el ketoconazol, aumenta el AUC de la ixabepilona, y debe considerarse la disminución de la dosis. Los potentes inductores de CYP3A4, como la dexametasona o la fenitoína, pueden disminuir las concentraciones de ixabepilona. No se administrará en combinación con capecitabina en pacientes con concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) superiores a 2,5 veces el límite superior de la normalidad, o una concentración de bi lirrubina mayor del límite superior de la normalidad. Es necesario reducir la dosis en pacientes con una alteración hepática moderada (AST o ALT > 2,5 el límite superior de la normalidad o bilirrubina más de 1,5 veces el límite superior de la normalidad).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Es frecuente que se produzca una neutrocitopenia grave (grado 3 a 4). La anemia y la trombocitopenia graves sólo se observan de forma ocasional.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes, pero no suelen ser graves. El estreñimiento y el dolor abdominal se observan de forma esporádica y casi nunca grave.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es habitual la mucositis, pero no suele ser grave. La alopecia es frecuente. En ocasiones aparecen erupciones cutáneas, trastornos ungueales, eritrodisestesia palmoplantar y prurito. La hiperpigmentación y la exfoliación cutánea son poco habituales.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones a la infusión.* El 1 % de los pacientes puede tener *Reacciones de hipersensibilidad.*
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Neurológicos: la neuropatía periférica es frecuente y acumulativa, y en ocasiones grave (grado 3 o 4). Es el efecto tóxico más frecuente responsable de la interrupción del fármaco. De forma esporádica, se observa cefalea, mareo, insomnio y alteración del sentido del gusto.
   - **b.** Osteomusculares: son frecuentes las mialgias y las artralgias.

c. Son frecuentes el cansancio y la astenia. El edema y la fiebre aparecen de forma esporádica.

d. Cardiorrespiratorios: el uso de la ixabepilona en combinación con la capecitabina pueden aumentar las reacciones cardíacas adversas como la isquemia miocárdica o la disfunción ventricular (1,9 %). La tos y la disnea se observan de forma ocasional.

LAPATINIB

Mecanismo de acción. El lapatinib es un inhibidor doble de la tirosina cinasa con especificidad para el EGFR y el receptor epidérmico humano de tipo 2 (HER2, *human epidermal receptor type 2*).

Indicación primaria. Cáncer de mama avanzado o metastásico que sobreexpresa el receptor HER2 en combinación con:

- Capecitabina en mujeres que han recibido tratamiento previo con una antraciclina, un taxano y trastuzumab.
- Letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptores positivos.
- Trastuzumab en mujeres que han evolucionado con este fármaco (puede ser eficaz debido al diferente mecanismo de acción sobre HER2).

Dosis y pauta habituales. Se administran 1 250 mg v.o. con capecitabina; 1 500 mg/día v.o. con letrozol.

Precauciones especiales. Antes de iniciar el tratamiento, debe confirmarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se controlarán las pruebas de función hepática antes y cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento. Si existe alteración hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh), se reducirá la dosis. Si existen síntomas pulmonares graves, se interrumpirá el tratamiento. Se evitarán los inhibidores potentes de CYP3A4, que aumentarán las concentraciones plasmáticas de lapatinib.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión no es un efecto del lapatinib. Otros inhibidores del EGFR pueden potenciar la warfarina y producir un aumento no previsto del INR.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y la diarrea son frecuentes; la diarrea puede ser grave; los vómitos y la anorexia se observan de forma ocasional. Otros inhibidores del EGFR se asocian a elevaciones de las transaminasas y, en ocasiones, a un aumento de la bilirrubina.
3. *Efectos mucocutáneos.* Se produce con frecuencia eritrodisestesia palmoplantar (con capecitabina) y exantema (con letrozol). De forma esporádica, puede observarse sequedad cutánea, alopecia, prurito y trastornos ungueales. La epistaxis también es un efecto esporádico.
4. *Otros efectos:*

a. La reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es poco frecuente y casi nuca es grave. La prolongación del intervalo QT es poco frecuente.

b. La neumopatía intersticial es muy poco o poco frecuente.

c. La astenia, el cansancio y la cefalea son efectos que pueden observarse desde de forma esporádica a frecuentemente.

d. Es frecuente el aumento de las enzimas hepáticas, pero no es habitual que sea intenso (grado 3 a 4).

LENALIDOMIDA

Mecanismo de acción. Múltiples mecanismos de acción, entre ellos efectos inmunorreguladores y antiangiógenos. No está bien determinado el mecanismo concreto.

Indicaciones principales

1. SMD, de riesgo escaso o intermedio, asociado a deleción de 5q31 (del 5q). También es eficaz en algunos pacientes sin deleción de 5q.
2. Mieloma múltiple.

Dosis y pauta habituales

1. SMD: 10 mg/día v.o., con interrupciones de la dosis y reducción posterior a 5 mg/día, según lo determinen las citopenias u otros efectos secundarios.
2. Mieloma múltiple: 25 mg/día v.o. durante 21 de 28 días. La insuficiencia renal se asocia a disminución del aclaramiento y a la necesidad de reducir las dosis iniciales.

Precauciones especiales. Este análogo de la talidomida (un conocido teratógeno humano) puede causar defectos congénitos graves y mortales, principalmente focomelia. Por este motivo, deben adoptarse precauciones especiales para asegurarse de que las pacientes no están embarazadas cuando se inicia la administración del fármaco, y que los pacientes masculinos y femeninos adoptan estrictas medidas anticonceptivas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La neutrocitopenia y la trombocitopenia son frecuentes y limitantes de la dosis. La neutrocitopenia febril es poco frecuente. La anemia se observa de forma esporádica, y puede ser autoinmunitaria (poco frecuente). En pacientes tratados con politerapia con lenalidomida, se han observado estados de hipercoagulabilidad con episodios tromboembólicos, entre ellos embolias pulmonares (2-3 %), pero

son poco frecuentes u esporádicos. El beneficio relativo de la anticoagulación o el tratamiento antiegregante preventivos es dudoso, pero suele recomendarse alguna forma de profilaxis, particularmente en pacientes con mieloma u otros pacientes tratados con corticoesteroides coinci dentes.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* La diarrea es frecuente; el estreñimiento también lo es, aunque menos que la diarrea. Las náuseas son habituales, pero los vómitos sólo se observan de forma ocasional. El dolor abdominal también aparece de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la aparición de un exantema maculoso, sequedad cutánea, aumento de la sudoración y prurito. La urticaria se observa de forma ocasional.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Tos, nasofaringitis, disnea y bronquitis ocasionales.
   - **b.** Mialgias, artralgias, calambres musculares o dolor en las extremidades de forma esporádica.
   - **c.** Son frecuentes el cansancio y la fiebre, pero los escalofríos son poco habituales.
   - **d.** La cefalea y el mareo son efectos secundarios esporádicos. La neuropatía periférica es poco frecuente (5 %). El insomnio y la depresión se observan ocasionalmente.
   - **e.** El hipotiroidismo es un efecto secundario esporádico.
   - **f.** Se observan palpitaciones, hipertensión, dolor torácico y edema periférico de forma esporádica.
   - **g.** La hipopotasemia y la hipomagnesemia son efectos secundarios ocasionales.
   - **h.** Defectos congénitos (v. «Precauciones especiales»).

LETROZOL

Mecanismo de acción. El letrozol reduce la biosíntesis de estrógenos a través de la inhibición competitiva, selectiva, de la enzima aromatasa en los tejidos periféricos, con lo que disminuye la conversión de los andrógenos suprarrenales testosterona y androstenodiona a estradiol y estrona, respectivamente.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama, avanzado o metastásico, con receptores hormonales positivos o no conocidos en mujeres posmenopáusicas como tratamiento de primera línea, o en mujeres posmenopáusicas con respuesta hormonal que evolucionan tras el tratamiento con antiestrógenos.
2. Cáncer de mama como tratamiento complementario en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

Dosis y pauta habituales. Se administran 2,5 mg/día v.o.

Precauciones especiales. Si se administra durante el embarazo, existen riesgos para el feto. Debido al riesgo de fractura, suelen utilizarse calcio y vitamina D con o sin

bifosfonatos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Efectos no relacionados con las dosis. Los episodios tromboembólicos son poco frecuentes o muy poco frecuentes, y menos que con el tamoxifeno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Con escasa frecuencia o de forma esporádica, se observan náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* Se produce exantema con escasa frecuencia.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Son frecuentes los sofocos; los sudores nocturnos son ocasionales.
   - **b.** Dolor osteomuscular (artralgias o dolor óseo) de forma esporádica o puede llegar a ser frecuente.
   - **c.** El aumento de peso es ocasional (menor que con megestrol).
   - **d.** Aparece cansancio de forma esporádica.
   - **e.** La aceleración de la osteoporosis es esporádica; el aumento del riesgo de fracturas es poco frecuente.
   - **f.** La cefalea es poco habitual.
   - **g.** El edema periférico es ocasional (menor que con megestrol).
   - **h.** Disnea y tos infrecuentes o esporádicos.
   - **i.** La hipercalcemia es poco frecuente.
   - **j.** El cáncer endometrial es muy poco frecuente (0,2 %) y menos probable que con el tamoxifeno.

LOMUSTINA

Otros nombres. CCNU, CeeNU.

Mecanismo de acción. La alquilación y carbamilación por metabolitos de lomustina interfieren en la síntesis y la función de ADN, ARN y proteínas. La lomustina es liposoluble y llega fácilmente al encéfalo.

Indicación principal. Tumores cerebrales malignos.

Dosis y pauta habituales. Se administran 100 mg/m^2 a 130 mg/m^2 v.o. una vez cada 6 a 8 semanas (se usa una dosis inferior en los pacientes con afectación de la función medular). La dosis acumulativa límite es de 1 000 mg/m^2 para limitar los efectos secundarios renales y pulmonares.

Precauciones especiales. Debido a una mielosupresión tardía (3-6 semanas), no se debe administrar con una frecuencia superior a cada 6 semanas. Antes de repetir el tratamiento, se esperará el retorno a los recuentos normales de trombocitos y granulocitos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son efectos universales y limitantes de la dosis. La leucocitopenia y la trombocitopenia se retrasan 3 a 6 semanas tras el inicio del tratamiento, y pueden acumularse con dosis sucesivas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos pueden empezar 3 h a 6 h después del tratamiento y durar hasta 24 h.
3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis y la alopecia son muy poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La confusión, el letargo y la ataxia son poco frecuentes.
   - **b.** Hepatotoxicidad leve poco frecuente.
   - **c.** Posible neoplasia secundaria.
   - **d.** La fibrosis pulmonar es poco frecuente con dosis inferiores a 1 000 mg/m^2.
   - **e.** La toxicidad renal es poco frecuente con dosis inferiores a 1 000 mg/m^2.

MECLORETAMINA

Otros nombres. Mostaza nitrogenada, HN2.
Mecanismo de acción. La mecloretamina es un prototipo de alquilante. Su acción consiste en la transferencia del grupo alquilo a grupos amino, carboxilo, hidroxilo, imidazol, fosfato y sulfhidrilo en el interior celular, alterando la estructura y la función del ADN (principalmente), el ARN y las proteínas.

Indicaciones principales

1. Linfoma de Hodgkin.
2. Derrames pleurales y, con menor frecuencia, peritoneales y pericárdicos neoplásicos
3. LCLT (por vía tópica).

Dosis y pautas habituales

1. 6 mg/m^2 i.v. los días 1 y 8 cada 4 semanas (en la pauta MOPP [mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona] para la enfermedad de H odgkin).
2. 8 mg/m^2 a 16 mg/m^2 por inyección intracavitaria.
3. 10 mg en 60 ml de agua del grifo que se aplica sobre toda la superficie corporal, excepto en los ojos.

Precauciones especiales

1. Se administrará durante varios minutos en el mismo lado de una infusión intravenosa continua, procurando evitar la extravasación.
2. Puesto que la mecloretamina es un potente vesicante, hay que tener una precaución extrema al preparar y administrar el fármaco. Se recomienda el uso de gafas y guantes para proteger a quien lo prepara. Si se produce contacto ocular accidental, se instaurará una irrigación profusa con solución salina normal y se realizará una consulta inmediata con oftalmología. Si se produce contacto cutáneo accidental, se irrigará inmediatamente con agua la parte afectada durante al menos 15 min y, a continuación, una solución de tiosulfato sódico al 2,6 % (1/6 M).
3. La mecloretamina debe usarse pronto tras la preparación (15-30 min), ya que se descompone preparado. *No debe* mezclarse en la misma jeringa con fármaco alguno.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son limitantes de la dosis, con el nadir aproximadamente al cabo de 1 semana y la recuperación a las 3 semanas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Siempre aparecen. Suelen empezar en las 3 primeras horas y duran de 4 h a 8 h.
3. *Efectos mucocutáneos.* Si se produce extravasación, es probable que cause inflamación importante y dolorosa, además de necrosis. Puede mejorar con tiosulfato sódico (v. tabla 26-1). El exantema maculopapuloso es poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Son frecuentes la flebitis, la trombosis o ambas en la vena utilizada para la inyección.
   - **b.** La amenorrea y la azospermia son frecuentes.
   - **c.** Aparece hiperuricemia con la destrucción tumoral rápida.
   - **d.** La debilidad, la somnolencia y la cefalea son inusuales.
   - **e.** Las reacciones alérgicas graves, entre ellas la anafilaxia, son poco frecuentes.
   - **f.** Pueden aparecer neoplasias secundarias, entre ellas mielodisplasia, leucemia aguda y carcinomas.

MELFALÁN

Otros nombres. Mostaza fenilalanina, L-sarcolisina, L-PAM.

Mecanismo de acción. El melfalán es un alquilante que actúa principalmente sobre el ADN. La estructura de tipo aminoácido puede causar un transporte celular diferente del de otros alquilantes.

Indicaciones principales

1. Mieloma múltiple.
2. Pautas de preparación del trasplante de hemocitoblastos.

Dosis y pautas habituales

1. 8 mg/m^2 v.o. los días 1 a 4 cada 4 semanas, *o*
2. 10 mg/m^2 v.o. los días 1 a 4 cada 6 semanas, *o*
3. 3 (mg/m^2)/día a 4 (mg/m^2)/día v.o. durante 2 a 3 semanas; a continuación, 1 (mg/m^2)/día a 2 (mg/m^2)/día v.o. como pauta de mantenimiento.
4. Se han utilizado pautas de dosis elevadas, de 140 mg/m^2 a 200 mg/m^2 i.v., seguido por rescate con hemocitoblastos (p. ej., trasplante de médula ósea).

Precauciones especiales

1. La mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos pueden ser tardíos y prolongarse hasta 4 a 6 semanas. Si la creatinina es mayor de 1,5 veces el valor normal, se reducirá la dosis un 50 %.
2. El uso en el estadio inicial del mieloma puede imposibilitar la obtención de cantidades suficientes de hemocitoblastos periféricos para el autotrasplante.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son limitantes de la dosis; el nadir se produce en los días 14 a 21.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son poco frecuentes en las dosis habituales, pero sí son frecuentes con pautas de dosis elevadas.
3. *Efectos secundarios mucocutáneos.* La alopecia, la dermatitis y la estomatitis son poco frecuentes con las dosis habituales; la alopecia y la mucositis son frecuentes con pautas con dosis elevadas.
4. *Otros efectos:*
   a. La leucemia no linfocítica aguda y la mielodisplasia son poco frecuentes, pero están bien documentadas.
   b. La fibrosis pulmonar es poco frecuente.

MERCAPTOPURINA

Otros nombres. 6-Mercaptopurina, 6-MP.
Mecanismo de acción. La mercaptopurina es un antimetabolito de las purinas que, cuando se convierte en el nucleótido, inhibe la formación de nucleótidos necesaria para la síntesis del ADN y el ARN.
Indicación principal. LLA.

Dosis y pautas habituales

1. 100 (mg/m^2)/día v.o., si se utiliza como monoterapia.
2. 50 (mg/m^2)/día a 90 (mg/m^2)día v.o., si se utiliza con metotrexato u otros fármacos citotóxicos.

Precauciones especiales

1. Cuando se usa al mismo tiempo que el alopurinol, se reduce la dosis un 75%.
2. En los pacientes con insuficiencia renal, se aumentará el intervalo entre las dosis o se reducirá la dosis.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Frecuentes pero leves con las dosis recomendadas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son poco frecuentes. La diarrea es muy inusual.
3. *Efectos mucocutáneos.* Con dosis muy elevadas, puede producirse estomatitis. El exantema seco, escamoso, es poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La colestasis intrahepática y la necrosis centrolobulillar focal leve con ictericia son poco frecuentes.
   - **b.** Es frecuente observar hiperuricemia con la lisis celular rápida de la leucemia.
   - **c.** La fiebre es poco frecuente.

MESNA

Mecanismo de acción. El disulfuro de mesna se reduce en el riñón a un compuesto sin tiol, que reacciona químicamente a continuación con metabolitos urotóxicos de ifosfamida o ciclofosfamida, causando su detoxificación.

Indicación principal. Profilaxis de la cistitis hemorrágica causada por la ifosfamida o dosis elevadas de ciclofosfamida.

Dosis y pauta habitual. La dosis de mesna es de al menos el 20% de la dosis de ifosfamida (según el peso en mg), se administra inmediatamente antes (o mezclada con) la ifosfamida, y de nuevo al cabo de 4 h y 8 h tras la dosis de ifosfamida, para detoxificar los metabolitos urinarios que causan la cistitis hemorrágica. Dosis superiores de ifosfamida pueden necesitar dosis superiores y tratamientos más prolongados de mesna.

Precauciones especiales. Está contraindicado si el paciente es sensible a los compuestos de tiol. No impide ni mejora los efectos secundarios de la ifosfamida o la ciclofosfamida, salvo la cistitis hemorrágica. Ni el mesna ni el disulfuro de mesna, su único metabolito, afectan a la ifosfamida, la ciclofosfamida ni sus metabolitos

antineoplásicos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Se producen náuseas, vómitos y diarrea de forma esporádica. Las náuseas y los vómitos se producen con mayor frecuencia por la ifosfamida.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente el sabor desagradable en la boca.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cefalea, cansancio y dolor de las extremidades de forma esporádica.
   - **b.** La hipotensión o las reacciones alérgicas son poco frecuentes o muy poco frecuentes.
   - **c.** Da resultados positivos falsos en la detección de cetonas urinarias.

METOTREXATO

Otros nombres. Ametopterina, MTX.

Mecanismo de acción. El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que produce un bloqueo de la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este bloqueo, a su vez, inhibe la formación de timidilato y purinas, y detiene la síntesis de ADN (predominantemente), ARN y proteínas.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama, de cabeza y cuello, gástrico y carcinoma trofoblásticos gestacionales.
2. Osteosarcomas.
3. LLA.
4. Leucemia meníngea y carcinomatosis.
5. Linfoma no hodgkiniano.

Dosis y pautas habituales

1. Carcinoma trofoblástico gestacional: 15 mg a 30 mg v.o. o i.m., los días 1 a 5 cada 2 semanas
2. Otros carcinomas: 40 mg/m^2 a 80 mg/m^2 i.v. o v.o., dos a cuatro veces al mes con un intervalo de 7 a 14 días entre dosis.
3. LLA: 15 mg/m^2 a 20 mg/m^2 v.o. o i.v. a la semana (junto con mercaptopurina).
4. Osteosarcoma: hasta 12 g/m^2 con rescate con ácido folínico (metotrexato en dosis elevadas). Este uso necesita un control estricto inmediato de las concentraciones de metotrexato y mucha experiencia para administrarlo con seguridad.
5. Por vía intratecal: 12 mg/m^2 (no > 20 mg) dos veces a la semana.

Precauciones especiales

1. El metotrexato en dosis elevadas (> 80 mg/m^2) sólo deben administrarlo personas con experiencia en su utilización y en centros en los que puedan medirse con rapidez las concentraciones séricas del fármaco.
2. Para la administración intratecal, el metotrexato debe mezclarse en una solución fisiológica amortiguada que no contenga conservantes.
3. Hay que evitar el ácido acetilsalicílico, las sulfamidas, la tetraciclina, la fenitoína y otros fármacos fijados a proteínas que puedan desplazar al metotrexato y causar un aumento del fármaco libre.
4. El metotrexato puede potenciar los anticoagulantes orales (p. ej., warfarina); por tanto, debe controlarse rigurosamente el cociente TP/INR.
5. Los antibióticos orales pueden disminuir la absorción de metotrexato; la penicilina y los AINE disminuyen el aclaramiento del fármaco.
6. Hay que controlar su uso con teofilina.
7. En los pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario reducir considerablemente la dosis o interrumpir el tratamiento con metotrexato.
8. No se administrará si el paciente tiene un derrame importante debido al efecto «reservorio».

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Se produce con frecuencia, con el nadir de 6 a 10 días después de una única dosis intravenosa. La recuperación es rápida.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Esporádicos con las dosis habituales.
3. *Efectos mucocutáneos:*
   - **a.** Es frecuente la estomatitis leve, y es un signo de que se ha alcanzado la dosis máxima tolerada. Las dosis superiores pueden causar úlceras hemorrágicas o confluentes del estoma y diarrea sanguinolenta. Esta situación necesita un tratamiento rápido con ácido folínico para limitar su duración y la gravedad.
   - **b.** Los exantemas eritematosos, la urticaria y las alteraciones de la pigmentación cutánea son poco frecuentes.
   - **c.** La alopecia leve es frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La lesión hepatocelular aguda es poco frecuente con las dosis habituales. La fibrosis hepática es poco frecuente, pero se observa con dosis crónicas bajas.
   - **b.** La neumonitis es muy poco frecuente, al igual que la poliserositis.
   - **c.** Con las dosis habituales, es muy inusual que se produzca necrosis tubular renal.
   - **d.** Es poco frecuente la aparición de crisis convulsivas y de un síndrome similar al Guillain-Barré tras el tratamiento intratecal.

MIDOSTAURINA

Otros nombres. PKC412.

Mecanismo de acción. La midostaurina es un fármaco multicinasa que inhibe la tirosina cinasa 3 similar a *fms* (FLT3), que está mutada en aproximadamente el 35% de los pacientes con LMA. También inhibe, de forma directa o indirecta, otras dianas moleculares, entre ellas el receptor 1 de VEGF, c-Kit, *HRAS* y *KRAS*, y el gen *MDR* de multirresistencia.

Indicaciones principales (todas actualmente en investigación)

1. LMA con mutación *FLT3*.
2. Mastocitosis sistémica y leucemia mastocítica.
3. SMD.

Dosis y pautas habituales

1. 50 mg dos veces al día durante 14 días de cada tanda de 28 días, con fármacos citotóxicos para tratamiento de inducción o consolidación
2. 50 mg dos veces al día de forma continua cuando se utiliza en monoterapia, como en el tratamiento de mantenimiento.

Precauciones especiales. Los inhibidores de CYP3A4 aumentan las concentraciones sanguíneas de midostaurina y aumentan los efectos secundarios.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Suelen ser leves y no limitan la dosis, aunque pueden observarse anemia y leucocitopenia.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Son frecuentes la anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema esporádico.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Analíticos: aumento transitorio de la glucemia, ALT, AST y bilirrubina, de forma esporádica; también hay descensos ocasionales de las concentraciones de potasio, fosfato y calcio.
   - **b.** Edema pulmonar e infiltrados pulmonares poco frecuentes y posiblemente relacionados con la administración conjunta de antifúngicos azólicos (inhibidores de CYP3A4).
   - **c.** La cefalea y el cansancio son efectos esporádicos.

MITOMICINA

Otros nombres. Mitomicina C.

Mecanismo de acción. La alquilación y el entrecruzamiento causados por

metabolitos de la mitomicina interfieren en la estructura y la función del ADN.

Indicaciones principales. Carcinoma de vejiga (intravesical), esófago, estómago, anal y pancreático.

Dosis y pautas habituales

1. 20 mg/m^2 i.v. el día 1 cada 4 a 6 semanas, *o*
2. 2 mg/m^2 i.v. los días 1 a 5 y 8 a 12 cada 4 a 6 semanas
3. 10 mg/m^2 i.v. el día 1 cada 8 semanas en combinación con fluorouracilo y doxorubicina en los carcinomas de estómago y páncreas
4. 30 mg a 40 mg instilados en la vejiga semanalmente durante 4 a 8 semanas, a continuación, mensualmente durante 6 meses.

Precauciones especiales. Se administra en forma de embolada lenta o infusión rápida a través del mismo lado de una infusión intravenosa continua rápida, procurando evitar la extravasación. La lesión de las células endoteliales puede producir efectos secundarios pulmonares, renales y hematológicos (trombocitopenia y anemia microangiopática).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La mielosupresión es grave, acumulativa y limita la dosis. El nadir suele alcanzarse a las 4 semanas, pero puede retrasarse. La recuperación suele prolongarse muchas semanas y, en ocasiones, la citopenia no desaparece nunca. El síndrome hemolítico-urémico es muy poco frecuente, pero cuando se produce, puede responder mal a la plasmaféresis y otros tratamientos.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Con dosis elevadas, las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero la intensidad suele ser escasa o moderada.
3. *Efectos mucocutáneos.* Son frecuentes la estomatitis y la alopecia.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La nefrotoxicidad es poco frecuente. El síndrome hemolítico-urémico es muy poco frecuente.
   - **b.** Los efectos secundarios pulmonares son poco frecuentes, pero pueden ser graves.
   - **c.** La fiebre es poco frecuente.
   - **d.** Si se produce extravasación, es frecuente la celulitis en el punto de inyección.
   - **e.** Puede aparecer una neoplasia secundaria.

MITOTANO

Otros nombres. *o,p'*-DDD.

Mecanismo de acción. El mitotano inhibe la producción de esteroides suprarrenales,

modifica el metabolismo de esteroides periféricos y ejerce un efecto citotóxico sobre las células corticosuprarrenales,

Indicaciones principales. Carcinoma corticosuprarrenal.

Dosis y pautas habituales. Se empezará con 2 g/día a 6 g/día v.o., en tres o cuatro dosis fraccionadas, y se aumenta hasta una dosis diaria máxima tolerada que suele ser de 8 g a 10 g, aunque puede oscilar de 2 g a 16 g. Durante el tratamiento con mitotano, es necesario reponer glucocorticoides y mineralocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. Se recomiendan el acetato de cortisona (25 mg v.o. por la mañana y 12,5 mg v.o. por la noche) y el acetato de fludrocortisona (0,1 mg v.o. por la mañana).

Precauciones especiales. Los pacientes que sufren traumatismo grave, infección o shock deben tratarse con corticoesteroides complementarios. Debido al efecto del mitotano sobre el metabolismo periférico de los esteroides, pueden necesitarse dosis de reposición superiores a las habituales.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la anorexia son frecuentes y pueden limitar la dosis. La diarrea aparece de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Esporádicamente aparece exantema cutáneo.
4. *Efectos sobre el SNC.* Aparece letargo, sedación, vértigo o mareo hasta en el 40% de los pacientes; son efectos que pueden limitar la dosis.
5. *Otros efectos.* La albuminuria, la cistitis hemorrágica, la hipertensión, la hipotensión ortostática y las alteraciones visuales son efectos secundarios poco frecuentes.

MITOXANTRONA

Otros nombres. Dihidroxiantracenodiona, DHAD, DHAQ.

Mecanismo de acción. Rotura de la cadena de ADN mediada por efectos de la antracenodiona sobre la topoisomerasa II.

Indicaciones principales

1. Leucemia no linfocítica aguda.
2. Cáncer de mama o de ovario.
3. Linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano.

Dosis y pautas habituales

1. 12 mg/m^2 a 14 mg/m^2 i.v. en infusión durante 5 min a 30 min, una vez cada 3 semanas en los tumores sólidos.

2. 12 (mg/m^2)/día i.v. en infusión durante 5 min a 30 min durante 3 días, en la leucemia no linfocítica aguda.

Precauciones especiales. Si se infiltra, casi nunca causa extravasación. Produce probablemente menos cardiotoxicidad que la doxorubicina; antes de la antraciclina, radiación torácica o cardiopatía subyacente, aumenta el riesgo de cardiotoxicidad.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Prácticamente siempre (universal).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son habituales, pero menos frecuentes y menos intensos que con la doxorubicina. La diarrea es poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es habitual, pero su frecuencia e intensidad es menor que con la doxorubicina. La mucositis aparece de forma esporádica.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiotoxicidad: probablemente menor que con la doxorubicina; no se ha determinado una dosis máxima, aunque el riesgo parece aumentar con una dosis acumulativa de 125 mg/m^2.
   - **b.** Si se produce extravasación, aparecen eritema e inflamación local con una coloración azulada transitoria, pero casi nunca llega a producirse una lesión cutánea grave.
   - **c.** Coloración verde o azulada de la orina.
   - **d.** Flebitis poco frecuente.

NELARABINA

Mecanismo de acción. La nelarabina es un profármaco de la arabinofuranosilguanina (ara-G), un análogo citotóxico de la desoxiguanosina. Cuando se convierte en ara-G trifosforilada, se incorpora al ADN (preferentemente en los linfocitos T), produciendo fragmentación y apoptosis.

Indicaciones principales. LLA de linfocitos T y linfoma linfoblástico de linfocitos T que han recidivado o que no responden al menos a dos pautas de quimioterapia anteriores.

Dosis y pautas habituales

1. Adultos: 1 500 mg/m^2 i.v. durante 2 h los días 1, 3 y 5; se repite cada 21 días.
2. Niños: 650 (mg/m^2)/día i.v. durante 1 h durante 5 días consecutivos; se repite cada 21 días.

Precauciones especiales. Se recomienda un control riguroso por la posible aparición de efectos neurológicos, debido a la posibilidad de que aparezcan complicaciones neurológicas graves por el tratamiento. Se recomienda también adoptar medidas

profilácticas frente al síndrome de lisis tumoral.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Es frecuente la anemia, la neutrocitopenia y la trombocitopenia. La neutrocitopenia febril es esporádica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento son frecuentes, pero habitualmente de escasa intensidad. El dolor abdominal se produce de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Estomatitis esporádica.
4. *Efectos neurológicos:*
   - **a.** Cefalea esporádica.
   - **b.** Somnolencia y confusión esporádicas.
   - **c.** Neuropatía periférica esporádica. Puede oscilar desde el entumecimiento y las parestesias hasta la debilidad motora y la parálisis.
   - **d.** Ataxia esporádica.
   - **e.** Insomnio esporádico.
   - **f.** Convulsiones y coma muy poco frecuentes.
   - **g.** Con muy poca frecuencia, leucoencefalopatía, desmielinización y neuropatía periférica ascendente.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Cansancio, debilidad y fiebre (en ocasiones, con escalofríos) frecuentes.
   - **b.** La tos, la disnea y el derrame pleural pueden ser frecuentes o esporádicos.
   - **c.** Alteraciones esporádicas de las pruebas funcionales hepáticas
   - **d.** Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia y aumento de la creatinina de forma esporádica.
   - **e.** Edema esporádico.
   - **f.** Taquicardia sinusal esporádica.
   - **g.** Dolor osteomuscular esporádico.

NILOTINIB

Mecanismo de acción. El nilotinib es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa Bcr-Abl constitutivamente activada, que se crea a consecuencia de la translocación cromosómica (9;22) y que se necesita para la función de transformación y el exceso de proliferación que se observa en la LMC. In vitro, el nilotinib es activo contra numerosas mutaciones Bcr-Abl asociadas a resistencia al imatinib.

Indicaciones principales

1. LMC, fase crónica, recién diagnosticada
2. LMC en fase crónica o acelerada en pacientes que no responden o no toleran el tratamiento con imatinib.
3. En investigación:

a. LLA Ph+.
b. Tumores del estroma gastrointestinal.

Dosis y pautas habituales

1. LMC en fase crónica recién diagnosticada: 300 mg v.o. dos veces al día.
2. LMC en fase crónica que no responde o muestra intolerancia y LMC en fase acelerada: 400 mg v.o. dos veces al día.
3. Si existe alteración hepática o aparecen efectos secundarios, se recomienda administrar dosis inferiores.

Precauciones especiales. No debe utilizarse en pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome del intervalo QT largo. Hay que evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT y los potentes inhibidores de CYP3A4. Deben realizarse ECG para controlar el QT corregido (QTc) al principio, 7 días después del inicio y, a partir de ahí, de forma periódica. No se administrará el fármaco si el QTc es mayor de 480 ms.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La trombocitopenia y la neutrocitopenia son frecuentes. La anemia es esporádica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos aparecen de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* La erupción cutánea es frecuente; la alopecia, la sequedad de piel y el prurito son esporádicos.
4. *Otros efectos:*
   a. De forma esporádica, se producen alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, entre ellas el alumento de la bilirrubina (principalmente la forma no conjugada).
   b. El aumento del intervalo QTc en 5 ms a 15 ms es muy poco frecuente, pero se ha detectado y puede llegar a causar muerte súbita.
   c. Los aumentos de las concentraciones de lipasa y amilasa son poco frecuentes.
   d. La hipofosfatemia de grado 3 o 4, la hipopotasemia, la hiperpotasemia, la hipocalcemia y la hiponatremia son efectos secundarios esporádicos o poco frecuentes.
   e. Las artralgias, las mialgias, los espasmos musculares y el dolor óseo aparecen de forma esporádica.
   f. El cansancio y el insomnio son frecuentes; la fiebre y la debilidad son esporádicas.
   g. El edema periférico es esporádico.
   h. La tos y la disnea aparecen de forma esporádica.

NILUTAMIDA

Mecanismo de acción. La nilutamida es un inhibidor competitivo de los andrógenos en el receptor androgénico celular de las células del cáncer de próstata. Complementa la castración quirúrgica.

Indicación principal. Carcinoma metastásico de próstata, en combinación con la castración quirúrgica o agonistas de LHRH.

Dosis y pauta habituales. Se administran 300 mg v.o. una vez al día durante 30 días, seguido después por 150 mg v.o. una vez al día.

Precauciones especiales. El fármaco debe limitarse a los pacientes con valores normales en las pruebas de función hepática. Debe obtenerse una radiografía de tórax sistemática antes del tratamiento y siempre que el paciente refiera la aparición de disnea de esfuerzo o un empeoramiento de la disnea preexistente. Inhibe la actividad de isoenzimas hepáticas del sistema citocromo P-450 y puede retrasar la eliminación de fármacos como la warfarina, la fenitoína y la teofilina.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, el estreñimiento y la anorexia son esporádicos o pueden llegar a ser frecuentes. Los vómitos son poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema, sequedad cutánea y sudoración poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Hepatitis muy poco frecuente (1%). También es muy poco frecuente que los valores de las pruebas de función hepática estén aumentados.
   - **b.** Neumonitis intersticial con disnea muy poco frecuente (2%). Puede ser más frecuente en pacientes de ascendencia asiática.
   - **c.** Inhibe la actividad de isoenzimas hepáticas del sistema citocromo P-450, y puede retrasar la eliminación de fármacos como la warfarina, la fenitoína y la teofilina.
   - **d.** Sofocos frecuentes.
   - **e.** Alteración de la adaptación a la oscuridad frecuente (57%).
   - **f.** Los efectos secundarios cardíacos y otros trastornos pulmonares son poco frecuentes.

OFATUMUMAB

Mecanismo de acción. El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une a asas extracelulares de la molécula CD20, causando la lisis de linfocitos B, posiblemente a través de una citotoxicidad dependiente del complemento y mediada por la inmunidad celular.

Indicación principal. LLC que no responde a la fludarabina y el alemtuzumab.

Dosis y pauta habituales. Se administran doce dosis:

- Dosis inicial de 300 mg, seguida 1 semana después de:
- 2 000 mg a la semana durante siete dosis, seguido 4 semanas después por,
- 2 000 mg cada 4 semanas durante cuatro dosis.

Precauciones especiales. La dosis 1 debe infundirse a una velocidad inicial de 3,6 mg/h, la dosis 2 a una velocidad inicial de 24 mg/h, y las dosis 3 a 12, a una velocidad inicial de 50 mg/h. Si no aparecen reacciones relacionadas con la infusión, puede duplicarse la velocidad cada 30 min, hasta un máximo de cuatro duplicaciones. Se necesita tratamiento previo con paracetamol, un antagonista de receptores histamínicos H1 y corticoesteroides.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Es frecuente que aparezca neutrocitopenia de grado 3 o 4, que puede persistir durante más de 1 semana. La anemia es esporádica, pero puede llegar a ser frecuente. En un estudio, el 70% de los pacientes sufrió infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, que tuvieron un desenlace mortal en el 12% de los pacientes tratados.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Náuseas y diarrea esporádicas.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema y urticaria esporádicos.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Las reacciones a la infusión se producen en el 44% de los casos el primer día de la infusión, el 29% en el segundo día y con menos frecuencia durante infusiones posteriores.
5. *Otros efectos:*
   a. Neurológicos: con el tratamiento con ofatumumab, se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva, incluido un caso mortal, pero es un efecto secundario muy poco frecuente. El insomnio es esporádico, así como la cefalea.
   b. Infecciones: es posible la reactivación de la hepatitis B así como otros anticuerpos CD20. La neumonía es esporádica o frecuente; la bronquitis, la sepsis, la nasofaringitis y el herpes zóster son efectos secundarios esporádicos.
   c. La fiebre y los escalofríos, el cansancio, la cefalea y el edema periférico son efectos secundarios esporádicos.
   d. Respiratorios: tos y disnea esporádicos.
   e. Cardiovasculares: hipertensión, hipotensión y taquicardia poco frecuentes.

OLAPARIB y otros inhibidores de PARP1

Otros nombres. AZ2281, iniparib (BSI-201), veliparib (ABT888).

Mecanismo de acción. Inhibición de PARP1, una polimerasa de una gran familia de poli(ADP-ribosa) polimerasas, lo que inhibe la reparación de roturas monocatenarias

del ADN.

Indicaciones principales

1. Carcinoma metastásico de mama con mutación BRCA1 o BRCA2 (olaparib).
2. Carcinoma de mama metastásico triple negativo (negativo para receptores estrogénicos, receptores de progestágenos y HER2) (BSI-201).
3. Cáncer de mama con déficit de BRCA.

Dosis y pautas habituales

1. Olaparib, 100 mg a 400 mg v.o. dos veces al día, en monoterapia o con otros fármacos.
2. Iniparib, 5,6 mg/kg i.v. los días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días, junto con gemcitabina y carboplatino los días 1 y 8.

Precauciones especiales. Es demasiado pronto para tener una información completa.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* En ocasiones, de escasa intensidad.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero poco intensos. La diarrea es esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* No se han documentado.
4. *Otros efectos.* Cansancio y mareos de forma esporádica.

OPRELVECINA

Otros nombres. IL-11.

Mecanismo de acción. La oprelvecina estimula la proliferación de hemocitoblastos y células progenitoras de megacariocitos, e induce la maduración de megacariocitos, causando un aumento de la producción de trombocitos.

Indicación principal. Prevención de la trombocitopenia grave tras la quimioterapia en pacientes con neoplasias malignas no mieloides. No está indicado tras el tratamiento mieloablativo.

Dosis y pauta habituales. Se administran 50 μg/kg s.c. una vez al día, empezando 6 h a 24 h después de completar la quimioterapia. Se continuará hasta que el recuento después del nadir sea, al menos, de 50 000/μl. (No se recomienda el tratamiento seguido durante más de 21 días.) La siguiente tanda planificada de quimioterapia debe empezar al menos 2 días después de interrumpir la oprelvecina.

Precauciones especiales. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmia auricular o insuficiencia cardíaca congestiva. Se han producido reacciones de hipersensibilidad alérgicas y anafilácticas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Ninguno. Ligero descenso de la concentración de la hemoglobina (10-15%), predominantemente debido a un aumento del volumen plasmático.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Ninguno.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema esporádico, particularmente en el lugar de la inyección.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: arritmia auricular (aleteo o fibrilación) y palpitaciones de forma esporádica (alrededor del 10%), pero generalmente transitorias. Síncope de forma esporádica.
   - **b.** Es frecuente que se produzca retención de líquido con edema (retención renal de sodio y agua) o disnea de esfuerzo, pero suele ser leve a moderada. No se asocia a síndrome de extravasación capilar.
   - **c.** De forma esporádica, se produce inyección conjuntival y una cierta visión borrosa. Es poco frecuente el edema de papila, aunque puede serlo más en los niños. Hay que tener precaución en los pacientes con papiledema preexistente o tumores del SNC.
   - **d.** Astenia esporádica.

OXALIPLATINO

Mecanismo de acción. Similar a los alquilantes en lo que respecta a la unión y el entrecruzamiento de cadenas de ADN, formando aductos y, por tanto, inhibiendo la replicación y la transcripción del ADN.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de colon y recto.
2. Carcinoma gástrico.
3. Carcinomas pancreático y de las vías biliares.

Dosis y pautas habituales

1. Politerapia: 85 mg/m^2 a 100 mg/m^2 en forma de infusión de 2 h cada 2 semanas en combinación con fluorouracilo (habitualmente, como una infusión continua).
2. Monoterapia: 130 mg/m^2 en infusión durante 2 h cada 3 semanas u 85 mg/m^2 en infusión durante 3 h cada 2 semanas.

Precauciones especiales. Con la infusión pueden aparecer síntomas neuromotores o neurosensitivos agudos. El laringoespasmo puede reducirse al mínimo evitando bebidas o alimentos fríos durante unos días tras el tratamiento. Los síntomas neurosensitivos crónicos pueden limitar la dosis. Nunca debe diluirse (ni administrarse) con cloruro sódico ni otras soluciones que contengan cloruro.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Es frecuente la mielosupresión leve, y es poco frecuente (alrededor del 5%) la neutrocitopenia, la trombocitopenia o la anemia de grado 3 o 4 cuando se usa como monoterapia. El uso con fluorouracilo y ácido folínico aumenta la neutrocitopenia y su gravedad. La anemia hemolítica es muy poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son efectos secundarios frecuentes. La diarrea grave puede causar hipopotasemia. Puede empeorar el síndrome colinérgico cuando se administra con irinotecán. La hepatotoxicidad es frecuente con el oxaliplatino, en algunos casos asociada a fibrosis o lesiones venooclusivas graves, aunque es poco frecuente que se produzcan efectos secundarios de grado 3 o 4.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es poco frecuente. La estomatitis aumenta cuando se usa con fluorouracilo.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Con frecuencia aparecen efectos neurotóxicos, consistentes en parestesias y disestesias inducidas por el frío, con una distribución peribucal o en guante y calcetín, como alteraciones agudas transitorias que se inician con la infusión y duran menos de 1 semana. La neuropatía sensitiva crónica, los trastornos motores de precisión o la ataxia aparecen de forma esporádica a frecuente con la dosis acumulativa (dependen de la dosis acumulativa) y pueden durar meses. En ocasiones, es de grado 3 a 4. La incidencia y la gravedad de la neurotoxicidad pueden reducirse administrando 1 g de sulfato de magnesio y 1 g de gluconato cálcico, ambos antes y después de la infusión de oxaliplatino.
   - **b.** Puede aparecer laringoespasmo durante la infusión o en las 2 h siguientes, y puede llegar a durar hasta 5 días. Las temperaturas frías pueden inducirlo; los líquidos calientes o una compresa caliente pueden mejorarlo.
   - **c.** La fiebre es frecuente.
   - **d.** La nefrotoxicidad es poco frecuente.
   - **e.** La ototoxicidad es muy poco frecuente.
   - **f.** Las reacciones alérgicas aparecen de forma esporádica. Las reacciones graves o la anafilaxia son poco o muy poco frecuentes.

PACLITAXEL

Mecanismo de acción. Estimulación de la formación y la estabilización de microtúbulos. El efecto antineoplásico puede deberse a túbulos no funcionales o alteración del equilibrio entre la tubulina y los microtúbulos. Se observa detención de la mitosis, que se asocia a la acumulación de microtúbulos polimerizados.

Indicaciones principales

1. Cáncer de ovario, mama, pulmón, cabeza y cuello, vejiga y cuello uterino
2. Melanoma.
3. Sarcoma de Kaposi asociado con el sida.

Dosis y pautas habituales

1. 135 mg/m^2 a 225 mg/m^2 como infusión durante 3 h cada 3 semanas.
2. 135 mg/m^2 a 200 mg/m^2 como infusión durante 24 h cada 3 semanas.
3. 100 mg/m^2 a 135 mg/m^2 como infusión durante 3 h cada 2 a 3 semanas para el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con el sida.
4. 80 mg/m^2 a 100 mg/m^2 como infusión de 1 h a la semana.
5. 200 mg/m^2 como infusión de 1 h cada 3 semanas.

Precauciones especiales. Pueden producirse reacciones anafilactoides con disnea, hipotensión (o en ocasiones hipertensión), broncoespasmo, urticaria y exantemas eritematosos debidas al propio paclitaxel o al vehículo de aceite de ricino polioxietilado que se necesita para que el paclitaxel sea hidrosoluble. Esta reacción puede reducirse al mínimo, aunque no evitarse totalmente, con tratamiento previo con antihistamínicos y corticoesteroides, así como prolongando la velocidad de infusión (24 h). El paclitaxel debe filtrarse con un filtro de 0,2 μm en la vía.

Pauta habitual de tratamiento previo

1. Dexametasona: 20 mg i.v. para dosis de más de 100 mg/m^2 y 10 mg i.v. para dosis no superiores a 100 mg/m^2 30 min a 60 min antes del tratamiento.
2. Difenhidramina: 50 mg i.v. 30 min a 60 min antes del tratamiento.
3. Antagonistas de receptores histamínicos H_2 i.v. 30 min a 60 min antes del tratamiento (p. ej., 300 mg de cimetidina).

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La granulocitopenia aparece casi siempre y puede limitar la dosis; la trombocitopenia es frecuente, la anemia sólo aparece de forma esporádica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Son frecuentes, pero no suelen ser graves.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia aparece casi siempre; la mucositis se produce de forma esporádica con las dosis recomendadas.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* A pesar de las precauciones, en ocasiones aparecen disnea, hipotensión (o en ocasiones hipertensión), broncoespasmo, urticaria y exantemas eritematosos.
5. *Otros efectos:*
   a. Es frecuente (30-35%) que se produzca una neuropatía sensitiva, que puede ir empeorando con el tiempo. La recuperación puede tardar meses

a años.

b. La disfunción hepática es poco frecuente.

c. La diarrea es esporádica y leve.

d. Las mialgias y las artralgias son frecuentes (25%).

e. Las convulsiones son muy poco frecuentes.

f. De forma esporádica, se altera el electrocardiograma. Si existe una bradicardia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración del fármaco. Cuando el paciente se estabilice, se reiniciará a velocidad más lenta.

PACLITAXEL FIJADO A PROTEÍNAS

Otros nombres. Paclitaxel fijado a albúmina nanométrica (nab-paclitaxel).

Mecanismo de acción. La fijación a la albúmina evita la necesidad del vehículo de aceite de ricino polioxietilado para el paclitaxel y los efectos secundarios asociados; también usa el transporte endotelial mediado por el receptor de la albúmina. Al igual que el compuesto original, el paclitaxel intratumoral estimula la formación y la estabilización de microtúbulos. Puede producirse un efecto antineoplásico de túbulos no funcionales o la alteración del equilibrio tubulina-microtúbulos. Se observa una detención de la mitosis y se asocia a la acumulación de microtúbulos polimerizados.

Indicaciones principales

1. Carcinoma metastásico de mama.
2. Carcinoma no microcítico de pulmón.

Dosis y pauta habituales. Se administran 260 mg/m^2 i.v. durante 30 min cada 3 semanas.

Precauciones especiales. Durante la infusión de paclitaxel, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, aunque son muy poco frecuentes. No se necesita tratamiento previo, como el que se usa con el paclitaxel con aceite de ricino polioxietilado.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La granulocitopenia es frecuente y limita la dosis; la anemia también es frecuente, pero casi nunca es grave. La trombocitopenia es poco frecuente. La neutrocitopenia febril es muy poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos pueden ser de esporádicos a frecuentes, pero no suelen ser intensos. La diarrea es frecuente, pero casi nunca es intensa.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia aparece prácticamente siempre (universal); la mucositis es esporádica.
4. *Reacciones de hipersensibilidad.* Son poco frecuentes y casi nunca son

graves.

5. *Otros efectos:*

a. Los episodios cardiovasculares durante la infusión, entre ellos la hipotensión y la bradicardia, son poco o muy poco frecuentes. Los efectos cardiovasculares tardíos también son poco frecuentes. La alteración electrocardiográfica es frecuente, pero no se asocia a síntomas y no suele requerir intervención alguna. El edema se observa de forma esporádica.

b. La neuropatía sensitiva es habitual y puede ir empeorando con el tiempo. La recuperación puede tardar meses a años.

c. La astenia es frecuente.

d. Las alteraciones oculares o visuales son esporádicas.

e. La tos y la disnea se observan de forma esporádica.

f. Las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas son frecuentes y, en ocasiones, graves.

g. Con frecuencia se producen mialgias y artralgias.

h. Las crisis convulsivas son muy poco frecuentes.

PAMIDRONATO

Mecanismo de acción. El pamidronato es un bisfosfonato que inhibe la resorción osteoclástica ósea y la liberación de calcio inducida por citocinas tumorales.

Indicaciones principales

1. Hipercalcemia neoplásica.

2. Metástasis óseas osteolíticas del cáncer de mama.

3. Lesiones óseas osteolíticas y osteoporóticas del mieloma múltiple.

4. Enfermedad de Paget.

Dosis y pautas habituales

1. Mieloma múltiple: 90 mg i.v. como infusión durante 4 h cada mes.

2. Cáncer de mama: 90 mg i.v. como infusión durante 2 h cada 3 a 4 semanas.

3. Hipercalcemia neoplásica: 60 mg a 90 mg i.v. como infusión durante 4 a 24 h. Puede repetirse cada 1 a 8 semanas, según sea necesario.

4. Enfermedad de Paget: 30 mg/día i.v. como infusión durante 4 h en 3 días consecutivos.

Precauciones especiales

1. Puede producirse lesión tubular renal, sobre todo si se infunde con mayor rapidez. El aclaramiento renal va en paralelo al aclaramiento de creatinina, pero los efectos secundarios no parecen ser peores, aunque el aclaramiento

disminuya si se administra mensualmente. Los pacientes ancianos (> 75 años) pueden ser más propensos. Deben controlarse de forma rigurosa los electrólitos séricos y la función renal.

2. Se han documentado casos de osteonecrosis mandibular, principalmente asociada a intervenciones odontológicas como la extracción de piezas dentales; si es posible, deben evitarse estos intervenciones durante el tratamiento con bisfosfonatos y después de éste.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Muy poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* El dolor abdominal, la anorexia, el estreñimiento, las náuseas y los vómitos son efectos secundarios poco frecuentes o esporádicos.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica, se produce una reacción en el lugar de la infusión.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cansancio esporádico.
   - **b.** Las alteraciones analíticas se observan de forma esporádica (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, sobre todo con dosis de 90 mg).
   - **c.** Uveítis, iritis, escleritis y epiescleritis muy poco frecuentes.
   - **d.** El dolor óseo o el dolor generalizado aparecen esporádicamente.
   - **e.** La osteonecrosis mandibular es un efecto secundario poco o muy poco frecuente.

PANITUMUMAB

Otros nombres. Anticuerpo frente a EGFR, rHuMAb-EGFR.

Mecanismo de acción. El panitutumab es un anticuerpo totalmente humanizado contra EGFR, que bloquea el lugar de fijación al ligando e inhibe la proliferación de las células. Se cree que puede ser más útil en los tumores que sobreexpresan EGFR, pero no se dispone de la relación con el porcentaje de células positivas ni de la intensidad de la expresión de EGFR.

Indicación principal. Cáncer colorrectal.

Dosis y pauta habituales. Se administran 6 mg/kg (220 mg/m^2) i.v. durante 60 min a 90 min cada 14 días.

Precauciones especiales. No se han observado anticuerpos antipanitumumab, pero es posible que se produzcan. Puede aparecer hipomagnesemia grave, y deben controlarse las concentraciones de magnesio en todos los pacientes durante la persistencia del cetuximab (8 semanas).

En todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que podrían ser candidatos al tratamiento con panitumumab debe comprobarse la existencia o la ausencia de mutaciones *KRAS* o *BRAF* en el tumor. Si se detecta una mutación *KRAS*

en el codón 12 o 13, o una mutación *BRAF* V600E, no debe administrarse panitutumab, ya que no es probable que el paciente experimente mejoría alguna.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La leucocitopenia y la anemia se observan sólo de forma esporádica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden ser de esporádicos a frecuentes, pero no es habitual que sean intensos. Es frecuente el dolor abdominal.
3. *Efectos mucocutáneos.* Prácticamente en todos los pacientes se produce un exantema acneiforme y alteraciones cutáneas, en ocasiones, intensas. La exposición a la luz del sol puede empeorarlas. Es frecuente observar prurito, eritema, alteraciones ungueales y fisuras. La irritación ocular es sólo esporádica, así como el crecimiento de las pestañas. La estomatitis se observa de forma esporádica.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Las reacciones relacionadas con la infusión son reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos o disnea; son poco frecuentes y casi nunca intensas (1%). En el 1% al 5% de los pacientes aparecen anticuerpos de fijación, aunque no se ha producido efecto alguno sobre la farmacocinética ni sobre el perfil de efectos secundarios.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** El cansancio, la cefalea y el dolor lumbar pueden ser efectos secundarios desde frecuentes a esporádicos.
   - **b.** El adelgazamiento, el edema periférico y la deshidratación se observan de forma esporádica.
   - **c.** Con frecuencia se produce una deplección electrolítica, sobre todo hipomagnesemia. La hipomagnesemia es importante en ocasiones.
   - **d.** La fibrosis pulmonar es un efecto secundario muy poco frecuente.

PAZOPANIB

Mecanismo de acción. El pazopanib es un inhibidor oral de la tirosina cinasa del receptor dirigido a múltiples dianas (el receptor VEGF, el receptor PDGF, el receptor del factor de crecimiento fibroblástico y c-Kit), que bloquea el crecimiento tumoral e inhibe la angiogenia. Es metabolizado principalmente por CYP3A4 y se excreta a través de las heces.

Indicación principal. Carcinoma de células renales avanzado.

Dosis y pautas habituales

1. 800 mg/día v.o. sin alimentos.
2. 200 mg/día v.o. sin alimentos, si existe una alteración hepática moderada.
3. 400 mg o menos v.o. si no pueden evitarse los potentes inhibidores de CYP3A4.

Precauciones especiales. Puede causar hepatotoxicidad grave; por tanto, deben

controlarse rigurosamente las pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento. No se administrará pazopanib si existe una alteración hepática grave. Se han observado episodios hemorrágicos mortales, y debe evitarse el uso del fármaco en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva, hemoptisis o hemorra gia cerebral. Si es posible, se evitará el uso de potentes inhibidores de CYP3A4, lo que puede aumentar la concentración de pazopanib. Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones del fármaco.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La neutrocitopenia, la trombocitopenia y la linfocitopenia son efectos secundarios frecuentes, pero casi nunca graves. Se han observado episodios trombóticos arteriales, que pueden ser mortales. También se han observado casos de episodios hemorrágicos mortales.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La diarrea es un efecto secundario frecuente, al igual que las náuseas, los vómitos y la anorexia. Se ha observado algún caso de perforación gastrointestinal, pero probablemente es algo muy poco frecuente. De forma esporádica aparece dolor abdominal.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la alteración del color del pelo (despigmentación). El exantema de manos y pies es un efecto secundario esporádico, y la despigmentación cutánea es poco frecuente.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* No se han observado.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Efectos sistémicos: cansancio, astenia y cefalea de forma esporádica a frecuente.
   - **b.** Hepatotoxicidad: el aumento de ALT y AST es frecuente y, en ocasiones (12%), es importante.
   - **c.** Cardiovasculares: la hipertensión es frecuente, pero no lo es que llegue a ser de grado 3 o 4. Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de taquicardia en entorchado (torsades de pointes), pero muy poco frecuentes. El dolor torácico es poco frecuente.
   - **d.** De forma esporádica, pueden observarse hiponatremia, hipomagnesemia e hipofosfatemia.
   - **e.** El hipotiroidismo es un efecto secundario que sólo aparece de forma esporádica.
   - **f.** La proteinuria es esporádica, pero casi nunca es importante.

PEGFILGRASTIM

Otros nombres. G-CSF pegilado.

Mecanismo de acción. El pegfilgrastim es G-CSF recombinante conjugado con polietilenglicol. Esto retrasa el aclaramiento renal y aumenta la semivida sérica de aproximadamente 3,5 h a unas 15 h a 80 h tras una sola inyección subcutánea.

Promueve el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras mieloides. Puede mejorar la supervivencia y la función de los granulocitos.

Indicación principal. Profilaxis de la granulocitopenia e infección asociada en pacientes en situación de riesgo elevado de tratamiento con quimioterapia para neoplasias malignas no mieloides.

Dosis y pauta habituales. Se administran 6 mg s.c. una vez (generalmente, el día 2) por cada tanda de quimioterapia de 21 días o 28 días. No debe administrarse entre los 14 días antes y 24 h después de cada tanda de quimioterapia.

Precauciones especiales

1. Se usará con precaución en los trastornos de hemocitoblastos mieloides, ya que puede promover el crecimiento de células leucémicas.
2. La formulación de dosis fija no debe utilizarse en lactantes, niños ni otros pacientes con un peso inferior a 45 kg.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos*. Ninguno (es frecuente la leucocitosis con formas inmaduras en sangre periférica).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Muy poco o poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica, puede producirse un empeoramiento de afecciones dermatológicas preexistentes; puede observarse piodermia gangrenosa.
4. *Otros efectos.* Suelen ser leves y de escasa duración.
   a. Es frecuente el dolor óseo, los síntomas osteomusculares como calambres, y el dolor lumbar o de las piernas, pero no suele ser mayor que en los pacientes tratados con un placebo.
   b. Con el uso prolongado, puede aparecer esplenomegalia. Se han documentado casos de rotura esplénica con el compuesto original filgrastim.
   c. Es muy poco frecuente que empeoren los trastornos inflamatorios o autoinmunitarios preexistentes.
   d. Ligero aumento de la LDH y la fosfatasa alcalina.
   e. Pueden producirse reacciones de tipo alérgico, documentadas con el compuesto original filgrastim.
   f. Se ha registrado algún caso de SDR del adulto en pacientes neutrocitopénicos tratados con filgrastim, y es posible que se produzca con el pegfilgrastim.

PEMETREXED

Mecanismo de acción. Interferencia en procesos metabólicos dependientes del

folato, entre ellos la inhibición de la timidilato sintetasa, la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, principalmente tras convertirse en formas poliglutamato.

Indicaciones principales

1. Mesotelioma pleural maligno no resecable o que no puede tratarse con cirugía curativa. Administrado con cisplatino.
2. Carcinoma no escamoso, no microcítico de pulmón, como tratamiento de primera o segunda línea, y como mantenimiento tras la inducción de la remisión.
3. Cáncer de ovario.

Dosis y pauta habituales. Se administran 500 mg/m^2 i.v. durante 10 min el día 1 de cada tanda de 21 días. En el mesotelioma, a los 30 min esto irá seguido de la administración de 75 mg/m^2 de cisplatino durante 2 h.

Precauciones especiales

1. Deben administrarse de 1 mg/día a 2 mg/día de ácido fólico v.o. en dosis fraccionadas, empezando 7 días antes del pemetrexed, y continuar durante 21 días después de la última dosis, y vitamina B12, 1 000 μg i.m. durante la semana antes de la administración de pemetrexed. A partir de ahí, se administra cada tres tandas, para reducir los efectos secundarios hematológicos y gastrointestinales relacionados con el tratamiento.
2. Hay que administrar dexametasona, 4 mg v.o. dos veces al día el día anterior, el mismo día y el día siguiente a la administración de pemetrexed, para reducir el exantema cutáneo.
3. Si el aclaramiento de creatinina es inferior a 45 ml/min, se administrará con precaución y se evitarán los AINE.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La anemia y la neutrocitopenia son frecuentes cuando se usa con el cisplatino, y sólo esporádicas cuando se usa como monoterapia; los episodios graves sólo se producen de forma esporádica, así como la trombocitopenia.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas, los vómitos y la diarrea son efectos secundarios esporádicos, al igual que las alteraciones de la función hepática.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica, aparecen exantema y prurito. La estomatitis y la faringitis son frecuentes. La alopecia es esporádica, así como las alteraciones del gusto. La conjuntivitis es poco frecuente.
4. *Puede producirse inmunodepresión.*

5. *Otros efectos:*

a. La fiebre es poco frecuente.

b. El aumento de la creatinina sérica es sólo esporádico; la insuficiencia renal es muy poco frecuente.

c. El cansancio es habitual. Las mialgias y las artralgias aparecen sólo de forma esporádica, al igual que la neuropatía sensitiva.

d. Las reacciones de hipersensibilidad aparecen de forma esporádica, pero casi nunca son graves.

e. Las arritmias supraventriculares son poco frecuentes.

PENTOSTATINA

Otros nombres. 2'-Desoxicoformicina.

Mecanismo de acción. La inhibición de la adenosina desaminasa, sobre todo en presencia de adenosina o desoxiadenosina, provoca citotoxicidad. Se asocia a bloqueo de la síntesis de ADN a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa. Otros efectos que pueden contribuir a la citotoxicidad son la inhibición de la síntesis de ARN y el aumento de la lesión sobre el ADN.

Indicación principal. Tricoleucemia.

Dosis y pautas habituales. Se administran 4 mg/m^2 en embolada durante 1 min a 2 min o diluido en un volumen mayor durante 20 min a 30 min. Hay que hidratar a los pacientes con 500 ml a 1 000 ml de solución glucosada al 5% en solución salina 0,5 N o equivalente, antes de la administración de pentostatina, y con 500 ml tras la administración del fármaco. Se repite cada 2 semanas.

Precauciones especiales. Se necesita hidratación para asegurar una diuresis de 2 l/día el día de la administración de la pentostatina. Suele hospitalizarse a los pacientes la primera vez que se administra el fármaco. Se recomienda el alopurinol, 300 mg dos veces al día, en los pacientes con una gran masa tumoral. Los sedantes y los hipnóticos deben utilizarse con precaución o no utilizarse, ya que pueden potenciar los efectos secundarios sobre el SNC. Es necesario reducir o interrumpir la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

No debe utilizarse en combinación con fludarabina, ya que existe una gran probabilidad de que aparezcan efectos secundarios pulmonares graves o mortales.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son frecuentes, pero de intensidad variable.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero no suelen ser intensos. La diarrea aparece de forma esporádica. Con las dosis recomendadas, puede aparecer hepatotoxicidad de forma esporádica.

3. *Efectos mucocutáneos.* La mucositis es muy poco frecuente; los exantemas cutáneos y el prurito pueden observarse esporádicamente o llegar a ser frecuentes.

4. *Otros efectos:*

a. El cansancio es frecuente.

b. La tos es frecuente y la disnea sólo es esporádica. La administración de dosis superiores o el uso en combinación con fludarabina pueden causar efectos secundarios pulmonares graves.

c. Los escalofríos y la fiebre son frecuentes.

d. Las infecciones, probablemente relacionadas tanto con mielosupresión como con linfocitopenia, aparecen de forma esporádica.

e. Con las dosis habituales, la insuficiencia renal es muy poco frecuente.

f. Efectos neuropsiquiátricos: las dosis elevadas pueden causar síntomas neurológicos y psiquiátricos graves, entre ellos convulsiones, confusión, irritabilidad y coma.

PRALATREXATO

Mecanismo de acción. El pralatrexato es un análogo del folato que inhibe de forma competitiva la dihidrofolato reductasa. También es un inhibidor de la poliglutamilación por la foliglutamilsintetasa.

Indicación principal. Linfoma de linfocitos T periféricos recurrente o que no responde al tratamiento.

Dosis y pauta habituales. Se administra una embolada de 30 mg/m^2 durante 3 min a 5 min a la semana, durante 6 semanas, en tandas de 7 semanas.

Los pacientes deben tomar 1 mg/día a 1,25 mg/día de ácido fólico v.o., empezando 10 días antes de la primera dosis de palatrexato, así como 1 mg de vitamina B12 i.m., que debe administrarse cada 8 a 10 semanas durante el tratamiento.

Precauciones especiales. Si existe mucositis de grado superior a 1 y citopenias importantes (RAN < 1 000/µl; trombocitos < 50 000/µl), se omitirá una dosis, con o sin posteriores modificaciones de la dosis.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son frecuentes la anemia, la trombocitopenia y la neutrocitopenia. La trombocitopenia de grado 3 o 4 es frecuente, pero la neutrocitopenia de grado 3 o 4 lo es menos (~ 20%).

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes, pero es muy poco habitual que sean intensos. El estreñimiento es un efecto secundario habitual. La anorexia y el dolor abdominal sólo se observan de forma esporádica.

3. *Efectos mucocutáneos.* La mucositis es muy frecuente (70%) y puede asociarse a dolor de garganta o faringitis; aproximadamente en el 20% de los casos la mucositis es de grado 3 o 4. La epistaxis es frecuente. El exantema y el prurito son efectos secundarios esporádicos.

4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* No se han documentado.

5. *Otros efectos:*

a. El cansancio y la fiebre son efectos secundarios frecuentes.

b. Efectos cardiorrespiratorios: la tos, la disnea y el edema son frecuentes. La taquicardia aparece sólo de forma esporádica.

c. La hipopotasemia y la elevación de las transaminasas son efectos esporádicos.

PROCARBAZINA

Mecanismo de acción. Dudoso, pero parece afectar al ADN, al ARN y a las proteínas preformadas.

Indicaciones principales

1. Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos

2. Tumores cerebrales

3. Melanoma.

Dosis y pauta habituales. Se administran 60 (mg/m^2)/día a 100 (mg/m^2)/día v.o. durante 7 a 14 días cada 4 semanas (en combinación con otros fármacos).

Precauciones especiales. Pueden producirse numerosas interacciones alimentarias y farmacológicas, aunque su importancia clínica puede ser escasa.

Fármaco o alimento	Posible resultado
Etanol	Reacciones de tipo disulfiram: náuseas, vómitos, trastornos visuales, cefalea
Simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, alimentos que contienen tiramina (queso, vino, plátanos)	Crisis hipertensiva, temblores, excitación, angina de pecho, palpitaciones cardíacas
Depresores del SNC	Depresión aditiva

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* La pancitopenia limita la dosis. La recuperación puede demorarse.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Las náuseas son frecuentes durante los primeros días hasta la aparición de tolerancia. La diarrea es poco frecuente.

3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis es poco frecuente, al igual que la alopecia, el prurito y el exantema farmacológico.

4. *Efectos sobre el SNC.* Se ha documentado la aparición de parestesias, neuropatías, cefalea, mareo, depresión, aprensión, intranquilidad, insomnio, pesadillas, alucinaciones, ataxia, confusión, convulsiones y coma, con una

frecuencia variable.

5. *Otros efectos:*

a. Puede aparecer una neoplasia secundaria.

b. Las alteraciones visuales son muy poco frecuentes.

c. La hipotensión ortostática es muy poco frecuente.

d. Las reacciones de hipersensibilidad son muy poco frecuentes.

e. La teratogénesis es muy posible.

PROGESTÁGENOS

Otros nombres. Acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol.

Mecanismo de acción. Los mecanismos de efectos antitumorales o para la estimulación del apetito no están claros.

Indicaciones principales

1. Carcinoma endometrial.

2. Estimulación del apetito.

Dosis y pautas habituales

1. Acetato de megestrol: 80 mg/día a 320 mg/día v.o.

2. Acetato de medroxiprogesterona: 1 000 mg a 1 500 mg a la semana i.m., o 400 mg a 800 mg v.o. dos veces a la semana.

3. Caproato de hidroxiprogesterona: 1 000 mg a 1 500 mg i.m. a la semana.

Precauciones especiales. La hipersensibilidad local aguda o la disnea debidas al aceite de la preparaciones intramusculares es un efecto secundario poco frecuente. De forma esporádica, se observa hipercalcemia con el tratamiento inicial, sobre todo en los pacientes con metástasis óseas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Ninguno.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Muy poco frecuentes; es un estimulante del apetito (800 mg/día v.o.).

3. *Efectos mucocutáneos.* La erupción cutánea y una ligera alopecia son efectos secundarios poco frecuentes.

4. *Otros efectos:*

a. La retención ligera de líquido puede ser esporádica o llegar a ser frecuente.

b. Las alteraciones leves de la función hepática se observan de forma esporádica; puede producirse colestasis intrahepática.

c. Son frecuentes las irregularidades menstruales.

d. Son habituales el aumento del apetito y del peso.

RALOXIFENO

Mecanismo de acción. El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que inhibe los efectos de los estrógenos compitiendo con éstos para la fijación en la proteína del receptor estrogénico citosólico en células sanas y neoplásicas. El complejo receptor-hormona controla finalmente la región promotora de genes que afectan al crecimiento celular. Los efectos pueden manifestarse como agonistas estrogénicos (hueso) o antagonistas (mama y útero), dependiendo del tejido y de otros factores de modificación.

Indicaciones principales

1. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.
2. Prevención del cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo. (No hay una evidente disminución en los carcinomas *in situ* ductal o lobulillar.)

Dosis y pauta habituales. Se administran 60 mg/día v.o.

Precauciones especiales. Está contraindicado en mujeres con antecedentes o episodios actuales de tromboembolia venosa, entre ellos trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis de la vena retiniana. Puede afectar al feto si se administra a una mujer gestante.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Son poco frecuentes y leves.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos secundarios gastrointestinales.* Poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema, sudoración y vaginitis poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Los episodios tromboembólicos, incluidos la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la trombosis de la vena retiniana, son efectos secundarios poco frecuentes. El riesgo es menor que con el tamoxifeno.
   - **b.** Calambres en las piernas poco frecuentes o muy esporádicos.
   - **c.** Los sofocos son habituales.
   - **d.** Reduce el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
5. Carcinogénesis. El riesgo de un carcinoma endometrial es poco frecuente (0,5%) y menor que con el tamoxifeno (0,75%).

RITUXIMAB

Mecanismo de acción. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino

y humano) obtenido por ingeniería genética dirigido contra el antígeno CD20 encontrado sobre la superficie de células normales y en un elevado número de copias sobre linfocitos B (pero no hemocitoblastos) neoplásicos. El dominio F_{ab} del rituximab se une al antígeno CD20 sobre los linfocitos B y linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, y el dominio F_c tiene funciones efectoras inmunitarias para mediar la lisis de linfocitos B.

Indicaciones principales

1. Linfoma no hodgkiniano de linfocitos B de bajo grado o folicular y que expresa CD20, como monoterapia o en politerapia o secuencia con quimioterapia citotóxica.
2. Linfoma no hodgkiniano, difuso de linfocitos B y que expresa CD20, en combinación o secuencia con quimioterapia citotóxica.
3. Otros linfomas no hodgkinianos de linfocitos B.
4. LLC, generalmente en combinación o secuencia con fludarabina, ciclofosfamida o ambos.

Dosis y pauta habituales

1. Se administran 375 mg/m^2 en forma de infusión intravenosa lenta, inicialmente a una velocidad de 50 mg/h. Si no se produce hipersensibilidad ni otros episodios relacionados con la infusión, se aumentará en incrementos de 50 mg/h hasta un máximo de 400 mg/h. Suele tardarse 4 h a 6 h en infundir el tratamiento inicial. Si aparecen episodios relacionados con la infusión, se interrumpirá o se lentificará ésta. Como monoterapia, suele administrarse una vez a la semana durante cuatro a ocho dosis; en combinación con la quimioterapia citotóxica, suele administrarse el día 1 o 2 de cada tanda de quimioterapia. El tratamiento previo con paracetamol y difenhidramina puede atenuar los síntomas relacionados con la infusión. No deben usarse corticoesteroides como tratamiento previo.
2. En la LLC cuando se usa con fludarabina y ciclofosfamida: 375 mg/m^2 administrados como infusión intravenosa lenta (como en *1*) el día anterior a la primera tanda de fludarabina y ciclofosfamida; a continuación, 500 mg/m^2 como infusión intravenosa el día 1 de cada tanda siguiente de 28 días.

Precauciones especiales

1. Durante la primera infusión, suelen producirse una serie de síntomas relacionados con ésta que consisten en fiebre y escalofríos, con o sin verdaderas tiritonas. También pueden observarse otros síntomas de hipersensibilidad, entre ellos náuseas, urticaria, cansancio, cefalea, prurito, broncoespasmo, disnea, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta,

rinitis, vómitos, hipotensión, rubefacción y dolor en las zonas afectadas. Los episodios relacionados con la infusión casi nunca tienen un desenlace mortal. Las reacciones mortales se han producido tras un complejo sintomático consistente en hipoxia, infiltrados pulmonares, SDR aguda, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y shock cardiogénico. Las reacciones de hipersensibilidad suelen iniciarse a los 30 min a 120 min de iniciarse la infusión. La mayoría se resolverán lentificando o interrumpiendo la infusión y con tratamiento sintomático, incluyendo solución salina i.v., difenhidramina y paracetamol. Las reacciones graves necesitarán, además, soporte cardiorrespiratorio agresivo con oxígeno, epinefrina, vasopresores, corticoesteroides y broncodilatadores, y pueden impedir la continuación del tratamiento con rituximab. El índice de episodios relacionados con la infusión disminuye desde el 80%, durante la primera infusión, al 40%, durante infusiones posteriores.

2. Se ha observado la aparición de dolor abdominal, obstrucción y perforación intestinal en pacientes tratados con rituximab en combinación con quimioterapia.

3. Se han documentado casos de reactivación de la hepatitis B con hepatitis fulminante relacionada, y otras infecciones víricas, entre ellas parvovirus B19, varicela zóster, citomegalovirus y virus del herpes simple. Se recomienda la obtención de un panel para la hepatitis (A, B y C). El antígeno de superficie de la hepatitis B es un motivo particular para controlar rigurosamente la función hepática. Si el HbsAg es positivo, se considerará el control de la carga vírica sérica y la administración de profilaxis antivírica.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Poco frecuentes. Sin embargo, se produce una depleción de linfocitos B en el 70% al 80% de los pacientes, con disminución de las inmunoglobulinas en una minoría de ellos. En aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con rituximab se producen episodios infecciosos, pero sólo son graves con muy escasa frecuencia.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas son frecuentes (23%), pero casi nunca son intensas. Los vómitos y la diarrea se observan de forma esporádica. La obstrucción y la perforación intestinales son muy poco frecuentes.

3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica, pueden aparecer prurito, exan tema, urticaria y sudores nocturnos. Las reacciones mucocutáneas graves, entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson, la dermatitis liquenoide, la dermatitis vesiculoampollosa y la necrólisis epidérmica tóxica, son muy poco frecuentes, pero se han documentado desde 1 a 13 semanas después de la exposición al rituximab.

4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* La reacción de hipersensibilidad relacionada con la infusión (puede incluir fiebre,

escalofríos, cefalea, mialgias, debilidad, náuseas, urticaria, prurito, irritación de garganta, rinitis, mareo e hipertensión) es frecuente, pero suele resolverse con la interrupción o la lentificación de la infusión, y la administración de tratamiento sintomático (v. «Precauciones especiales»).

5. *Otros efectos:*

a. De forma esporádica, pueden observarse mialgias y artralgias. En raras ocasiones, puede producirse una reacción similar a la enfermedad del suero que necesita tratamiento con corticoesteroides.

b. La hipotensión es esporádica, pero casi nunca grave. El dolor torácico, el broncoespasmo, la taquicardia, el aumento de la tos, el edema y la hipotensión ortostática son efectos secundarios poco frecuentes. Con escasa frecuencia, se producen episodios cardíacos graves a potencial mente mortales, entre ellos angioedema, arritmias y angina de pecho.

c. Se han observado casos de insuficiencia renal, que posiblemente necesiten diálisis, sobre todo asociada a síndrome de lisis tumoral en pacientes con una gran masa tumoral. También puede observarse si se utiliza el fármaco combinado con el cisplatino.

d. La reactivación de la hepatitis B con hepatitis fulminante relacionada se observa con escasa frecuencia.

e. El mareo y la ansiedad son efectos secundarios esporádicos.

f. Se ha observado leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con artritis reumatoide tratada con rituximab.

ROMIDEPSINA

Mecanismo de acción. La romidepsina inhibe las histonas desacetilasas (HDAC), enzimas que catalizan la eliminación de grupos acetilo de residuos de lisina en histonas y, por tanto, regulan la expresión génica. En algunas líneas de células neoplásicas, esta inhibición permite la acumulación de histonas acetiladas e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis.

Indicación principal. LCLT en pacientes que han recibido al menos un tratamiento sistémico anterior.

Dosis y pauta habituales. Se administran 14 mg/m^2 i.v. durante 4 h los días 1, 8 y 15 de una tanda de 28 días.

Precauciones especiales. Riesgo de prolongación del intervalo QT; hay que asegurarse de que el potasio y el magnesio están en valores normales antes de la administración. Ya que la romidepsina es metabolizada por CYP3A4, se evitará la administración conjunta con potentes inhibidores o inductores de CYP3A4.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* Es frecuente la aparición de anemia, neutrocitopenia, linfocitopenia y trombocitopenia. Las infecciones son frecuentes y pueden ser mortales.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos

y la anorexia son frecuentes. El estreñimiento puede aparecer de forma esporádica o llegar a ser frecuente.

3. *Efectos mucocutáneos.* La dermatitis, incluidos la dermatitis exfoliativa y el prurito, son esporádicos o pueden llegar a ser frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** El cansancio y la fiebre son frecuentes.
   - **b.** Es frecuente observar cambios electrocardiográficos en la onda T y el segmento ST, pero su importancia es dudosa. Se han observado arritmias supraventriculares y ventriculares. Existe riesgo de prolongación del intervalo QT, sobre todo en los pacientes con antecedentes de síndrome del intervalo QT largo congénito, enfermedad cardiovascular importante o que toman medicamentos que provocan una prolongación significativa del intervalo QT. Se recomienda controlar el ECG y los electrólitos antes y durante el tratamiento. La hipotensión aparece sólo de forma esporádica.
   - **c.** La hipomagnesemia, la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hiperuricemia son efectos secundarios que pueden ser esporádicos o frecuentes, pero sólo son graves en escasas ocasiones.
   - **d.** El aumento de las transaminasas puede ser esporádico o frecuente, pero sólo en escasas ocasiones es grave. Sin embargo, hay que tener precaución cuando el fármaco se usa con warfarina o derivados de ésta.

SARGRAMOSTIM

Otros nombres. Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GMCSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

Mecanismo de acción. Promueve el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras mieloides. Puede mejorar la supervivencia y la función de los granulocitos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. Induce la liberación de citocinas secundarias (IL-1 y factor de necrosis tumoral).

Indicaciones principales

1. Reconstitución mieloide tras el trasplante de hemocitoblastos medulares o de sangre periférica.
2. Recuperación de neutrófilos tras la quimioterapia en la LMA.
3. Movilización de hemocitoblastos de sangre periférica.
4. Granulocitopenia por trastornos medulares primarios, como el SMD o la anemia aplásica.
5. Granulocitopenia asociada al sida y su tratamiento.

Dosis y pauta habituales

1. Reconstitución mieloide tras autotrasplante de hemocitoblastos: 250

(μg/m^2)/día i.v. como una infusión durante 2 h, empezando 2 h a 4 h después de la autoinfusión de hemocitoblastos, y no menos de 24 h después de la última dosis de quimioterapia ni menos de 12 h después de la última dosis de radioterapia. Se continuará durante 21 días o hasta que el RAN llegue a 20 000/μl.

2. Fracaso del trasplante de médula ósea o retraso del injerto: 250 (μg/m^2)/día durante 14 días en forma de infusión intravenosa durante 2 h. Si no hay recuperación medular, puede repetirse a los 7 días en la misma dosis o en una dosis superior (500 μg/m^2). La dosis y la duración dependen de la respuesta.
3. Movilización de hemocitoblastos de sangre periférica: la dosis recomendada es de 250 (μg/m^2)/día i.v. durante 24 h, o s.c. una vez al día. Debe continuarse con las mismas dosis durante el período de obtención de hemocitoblastos de sangre periférica.
4. Recuperación de neutrófilos tras la quimioterapia en la LMA: 250 (μg/m^2)/día, administrados i.v. durante un período de 4 h, empezando 4 días después de completar la quimioterapia de inducción y hasta que el RAN es mayor de 1 500/μl durante 3 días consecutivos o un máximo de 42 días.
5. Anemia aplásica, SMD y sida: las dosis pueden ser mucho menores (50 [μg/m^2]/día a 100 [μg/m^2]/día s.c. o i.m.).

Precauciones especiales. Con la primera dosis de tratamiento intravenoso, suelen producirse rubefacción, taquicardia, disnea y náuseas; no se debe infundir durante menos de 2 h; la infusión más prolongada puede ser útil.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno (leucocitosis).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* De forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema es poco frecuente; de forma esporádica, se produce el empeoramiento de afecciones dermatológicas preexistentes; son frecuentes las reacciones locales leves en el lugar de inyección.
4. *Otros efectos.* Suelen ser leves y de escasa duración con las dosis habituales, pero al ir aumentando éstas, pueden ser más graves.
   a. El dolor óseo, los síntomas osteomusculares como los calambres, y el dolor lumbar o de las extremidades inferiores son efectos secundarios frecuentes.
   b. La pericarditis, la retención de líquido y la trombosis venosa están relacionados con la dosis y son poco frecuentes con las dosis habituales.
   c. Los síntomas seudogripales (fiebre, escalofríos, algias, cefalea) sólo son esporádicos con las dosis habituales, y frecuentes con dosis superiores.

SIPULEUCEL-T

Mecanismo de acción. El fármaco es una vacuna específica para el paciente (autóloga) consistente en células mononucleares de sangre periférica, incluyendo

células presentadoras de antígenos, que se han obtenido mediante leucocitoaféresis, enviado al centro de elaboración, activado durante un período de cultivo concreto con una proteína humana recombinante (fosfatasa ácida prostática [PAP]-GMCFS) y retornado al centro de tratamiento para la infusión. Durante el cultivo *ex vivo* con PAP-GM-CSF, las células presentadoras de antígenos captan y procesan el antígeno recombinante diana en pequeños péptidos que se disponen en la superficie de estas células y se retornan al paciente, estimulando una respuesta inmunitaria por los linfocitos T del paciente contra las células tumorales que expresan fosfatasa ácida prostática.

Indicación principal. Carcinoma de próstata que no responde al tratamiento hormonal.

Dosis y pauta habituales. Cada dosis de sipuleucel-T contiene un mínimo de 50 millones de linfocitos CD54+ autólogos activados con PAP-GM-CSF.

La pauta terapéutica recomendada es de tres dosis completas, administradas i.v. a intervalos de unas 2 semanas.En estudios clínicos controlados, la mediana del intervalo de dosis entre infusiones fue de 2 semanas (oscila entre 1 y 15 semanas); no se ha establecido el intervalo máximo de dosificación.

Si, por cualquier motivo, el paciente no puede recibir una infusión programada de sipuleucel-T, necesitará una leucocitoaféresis adicional si va a continuarse con la pauta terapéutica. Hay que advertir a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento.

Precauciones especiales. Las reacciones graves relacionadas con la infusión no son frecuentes, pero tras la segunda infusión son mayores que tras la primera.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos secundarios hematológicos.* No se han documentado.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Esporádicos a frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Exantema y sudoración poco frecuentes.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Es frecuente que se produzcan escalofríos, fiebre, cansancio, disnea, hipoxia, broncoespasmo, dolor lumbar, náuseas, vómitos, hipertensión, taquicardia, dolor articular y cefalea. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones son leves o moderadas.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** De forma esporádica, se observan debilidad y una afección seudogripal.
   - **b.** Con poca frecuencia, se han producido ictus, tanto hemorrágicos como isquémicos.

SOMATOSTATINA, ANÁLOGOS

Otros nombres. Octreotida.

Mecanismo de acción. La octreotida es un análogo de la somatostatina que inhibe la liberación de hormonas polipeptídicas sobre todo en el páncreas y el intestino.

Reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal. Promueve la absorción de agua y electrólitos, reflejando el cambio del estado secretor global a absortivo.

Indicaciones principales

1. Tumores carcinoides.
2. Tumores productores de péptido intestinal vasoactivo y otros tumores que producen captación y descarboxilación de precursores de aminas.
3. Diarrea inducida por la quimioterapia.
4. Acromegalia.

Dosis y pautas habituales. Se administran 1 000 μg/día a 1 500 μg/día s.c. de una preparación no de liberación prolongada, en dos a cuatro dosis fraccionadas. Las dosis suelen iniciarse en el nivel inferior y se van aumentando hasta obtener la mayor mejoría sintomática. Si el paciente responde favorablemente a las inyecciones subcutáneas de acción rápida, pueden mantenerse con 20 mg intramusculares de preparación de liberación mantenida, que se administran por inyección intraglútea cada 4 semanas. Hay que tener precaución en el tratamiento de más de 3 meses.

Precauciones especiales. Si existe una disfunción renal grave (creatinina > 5 mg/dl), está indicado administrar dosis inferiores.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas, las molestias abdominales, el meteorismo y la diarrea son efectos secundarios frecuentes, sobre todo al principio del tratamiento. Los vómitos sólo se observan en ocasiones. La disminución de la contractilidad de la vesícula biliar y la disminución de la secreción biliar pueden causar alteraciones bi liares. En menos del 2% de los pacientes se produce litiasis biliar si el tratamiento dura 1 mes o menos, pero puede llegar a producirse en el 25% si el tratamiento dura 1 año o más. La colangitis ascendente y la pancreatitis son poco o muy poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Las reacciones locales son esporádicas; otros efectos son muy poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   a. La hipoglucemia o la hiperglucemia son poco frecuentes; la disfunción hipotalámica-hipofisaria es muy inusual.
   b. Hasta en un 25% de los pacientes con acromegalia que reciben octreotida, se produce bradicardia u otras alteraciones de la conducción.

SORAFENIB

Mecanismo de acción. Inhibición de múltiples tirosina cinasas y serina/treonina cinasas en el interior de células tumorales y la vasculatura muscular, causando una disminución de la proliferación de células neoplásicas y la reducción de la angiogenia

tumoral.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de células renales.
2. Angiosarcoma, tumores del estroma gastrointestinal.
3. Carcinoma hepatocelular.
4. Carcinoma tiroideo metastásico papilar, medular, folicular y de células de Hürtle.

Dosis y pauta habituales. Se administran 400 mg v.o. dos veces al día, sin alimentos o con una comida con una cantidad moderada de grasa.

Precauciones especiales. Mayor riesgo de hemorragia en comparación con un placebo. En los pacientes tratados también con warfarina, el sorafenib puede aumentar el TP y el INR, causando un mayor riesgo de hemorragia. Puede aumentar el AUC de compuestos metabolizados por la vía UGT1A1 (p. ej., irinotecán). También aumenta el AUC del docetaxel, la doxorubicina y, en algunos pacientes, el fluorouracilo.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La linfocitopenia es frecuente; la anemia, la neutrocitopenia y la trombocitopenia se observan de forma esporádica; es frecuente que se produzcan diversos episodios hemorrágicos (entre ellos epistaxis, hemorragia digestiva, hemorragia de las vías respiratorias, hematomas), pero en muy raras ocasiones llegan a ser mortales.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La diarrea es frecuente (33%); las náuseas y los vómitos pueden ser esporádicos o llegar a ser frecuentes (10-20%); la anorexia y el estreñimiento son efectos secundarios esporádicos. El aumento de la amilasa y la lipasa es habitual, y de forma esporádica se producen aumentos transitorios de las transaminasas. La pancreatitis clínica es poco frecuente. La perforación gastrointestinal es muy poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente la reacción cutánea de manos y pies (27%). La alopecia es habitual (23%), y el prurito puede ser esporádico o llegar a ser frecuente (17%). Otras alteraciones cutáneas son muy poco o poco frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Hipertensión esporádica, generalmente leve o moderada. Las crisis hipertensivas son muy poco frecuentes.
   - **b.** Cansancio habitual.
   - **c.** Neuropatía sensitiva esporádica (10%).
   - **d.** La hipofosfatemia es frecuente (41%; de etiología desconocida).
   - **e.** La isquemia cardíaca o el infarto son poco frecuentes.

SUNITINIB

Otros nombres. Malato de sunitinib.

Mecanismo de acción. Inhibición de múltiples RTK, entre ellos receptores PDGF, receptores VEGF y varias formas del receptor del factor de hemocitoblastos activado por mutación (KIT), con la consiguiente inhibición de células tumorales que expresan RTK diana no regulados y angiogenia tumoral. Es metabolizado principalmente por el alelo enzimático del sistema citocromo P450, CYP3A4.

Indicaciones principales

1. Tumores del estroma gastrointestinal que han avanzado durante un tratamiento previo con imatinib o en pacientes que muestran intolerancia a este fármaco
2. Carcinoma de células renales avanzado.
3. Tumores neuroendocrinos del páncreas.
4. Angiosarcoma.
5. Carcinoma tiroideo metastásico papilar, medular, folicular y de células de Hürtle.

Dosis y pauta habituales. Se administran 50 mg/día v.o. durante 4 semanas, seguido de un descanso de 2 semanas, con reducciones o aumentos incrementales de la dosis (12,5 mg/día) según la tolerancia.

Precauciones especiales. Debe considerarse la disminución de la dosis cuando se administra al mismo tiempo que potentes inhibidores de CYP3A4. Se considerará el aumento de la dosis cuando se administra al mismo tiempo que potentes inductores de CYP3A4. Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y de taquicardia en entorchado (torsades de pointes). Debe utilizarse con precaución en pacientes con mayor riesgo de presentar una prolongación del intervalo QT.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión y la linfocitopenia son frecuentes, pero no lo es que sean de grado elevado (3 o 4). De forma esporádica, se observa sangrado, con posible hemorragia relacionada con el tumor. Los episodios tromboembólicos venosos son poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Suele aparecer diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Se han observado complicaciones digestivas mortales poco frecuentes, incluida la perforación. El aumento de las enzimas hepáticas y pancreáticas, además de otras alteraciones de la función hepática, pueden ser de esporádicas a frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* La estomatitis es frecuente, al igual que la alteración de la coloración cutánea. Esporádicamente, aparecen erupción y exantema de manos y pies. La alopecia es poco frecuente.

4. *Otros efectos:*

a. De forma esporádica (15%), aparece insuficiencia cardíaca congestiva con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta por debajo del límite inferior de la normalidad.

b. La hipertensión es esporádica, pero la hipertensión grave es poco frecuente.

c. Según estudios realizados en animales, puede aparecer insuficiencia suprarrenal.

d. De forma esporádica se observan astenia, cefalea, artralgias, mialgias, dolor bucal y dolor lumbar.

e. Tos y disnea esporádicos.

f. Las alteraciones de la función renal (leves) son esporádicas, al igual que la hipopotasemia y la hiperpotasemia, la hiponatremia y la hipernatremia, y la hipofosfatemia.

g. El hipotiroidismo es poco frecuente.

h. El edema es esporádico.

TALIDOMIDA

Mecanismo de acción. Los mecanismos de acción son múltiples, entre ellos la inhibición del VEGF, la inhibición del TNF-α, la inhibición directa del crecimiento en G1 y la promoción de la apoptosis, la expansión de linfocitos NK y la coestimulación de linfocitos T.

Indicaciones principales

1. Mieloma múltiple.

2. SMD.

3. Mielofibrosis primaria.

Dosis y pauta habituales. La dosis inicial es de 50 mg a 100 mg v.o. una vez al día por la noche. La dosis se aumenta cada semana en incrementos de 50 mg a 100 mg hasta la dosis máxima especificada, habitualmente 400 mg.

Precauciones especiales. Pueden producirse efectos congénitos graves y mortales, principalmente focomelia, incluso con una sola dosis de 50 mg. Por esta razón, hay que adoptar precauciones especiales para asegurarse de que las pacientes no están embarazadas cuando se inicia la administración del fármaco, y que los pacientes (hombres y mujeres) adoptan medidas anticonceptivas estrictas. La anticoagulación preventiva o el ácido acetilsalicílico pueden disminuir la frecuencia de tromboembolia.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* En la mayoría de los pacientes, la mielosupresión es mínima. Es frecuente la hipercoagulabilidad con trombosis venosa profunda (22%) en pacientes que reciben el fármaco junto

con dexametasona.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* El estreñimiento es frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Es frecuente que se presente un exantema maculoso. La alopecia es poco habitual. La lesión epidérmica grave o mortal es muy poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Es frecuente la somnolencia y el mareo que dependen de la dosis. Suele aparecer tolerancia a los efectos sedantes. El mareo puede estar relacionado con la hipotensión, y puede reducirse al mínimo mediante la hidratación adecuada y evitando cambios posturales rápidos.
   - **b.** Es frecuente la neuropatía periférica (25%) si se establece un tratamiento crónico. Pacientes esporádicos sufren mialgias, temblor o espasmos musculares.
   - **c.** El cansancio es habitual.
   - **d.** La cefalea es esporádica.
   - **e.** El edema es esporádico o puede llegar a ser frecuente.
   - **f.** El hipotiroidismo es esporádico.
   - **g.** Defectos congénitos (v. «Precauciones especiales»).

TAMOXIFENO

Mecanismo de acción. El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que inhibe los efectos de los estrógenos al competir con estos en la fijación sobre la proteína del receptor estrogénico del citosol en las células neoplásicas. Es probable que este complejo sea transportado al núcleo, donde afecta a la función de los ácidos nucleicos. También tiene efectos sobre factores de crecimiento celular, factores de crecimiento epidérmico, y TGF-α y TGF-β.

Indicaciones principales

1. Cáncer de mama.
   - **a.** Tumores metastásicos en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos (o con expresión desconocida).
   - **b.** Tratamiento complementario en mujeres premenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos (o receptores de progesterona) tras el tratamiento primario. La duración óptima en la mayoría de las mujeres premenopáusicas es de 5 años. En las mujeres posmenopáusicas, se sustituye por inhibidores de la aromatasa tras 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno, o se administran éstos en lugar del tamoxifeno.
   - **c.** Prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo muy elevado, entre ellas las mujeres con carcinoma *in situ* de mama tras tratamiento primario.

Dosis y pauta habituales. Se administran 20 mg v.o. como dosis diaria única.

Precauciones especiales. Durante el tratamiento inicial, puede producirse hipercalcemia. El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (salvo citalopram, escitalopram y venlafaxina, esta última un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina) con tamoxifeno disminuye la formación de endoxifeno, el metabolito activo del tamoxifeno, por inhibición de CYP2D6, y debe evitarse, si es posible.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y efectos hematológicos.* La mielosupresión es poco frecuente y leve. Los fenómenos tromboembólicos son muy poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas aparecen pronto hasta en el 20% de los pacientes, pero disminuyen rápidamente a medida que se mantiene el tratamiento. La diarrea se observa sólo de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* Se han observado cataratas y otros efectos secundarios oculares, pero los efectos debidos al fármaco son poco frecuentes. La erupción cutánea y el prurito vulvar son poco frecuentes. Puede causar un aumento o un importante descenso de las secreciones vaginales, con la consiguiente dificultad o dolor para el coito.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** La tromboembolia y los accidentes cerebrovasculares son muy poco frecuentes, pero aumentan entre las mujeres tratadas con tamoxifeno.
   - **b.** Los sofocos son habituales.
   - **c.** La metrorragia y la irregularidad menstrual son poco frecuentes o esporádicas.
   - **d.** El cansancio, la cefalea, los calambres en las piernas y el mareo son efectos secundarios poco frecuentes.
   - **e.** El edema periférico es sólo esporádico.
   - **f.** El aumento del dolor óseo, el dolor tumoral y el brote de afectación local (asociado tanto a una buena respuesta tumoral como a progresión tumoral) son efectos secundarios esporádicos.
   - **g.** La progresión de la osteoporosis se lentifica.
   - **h.** Reducción del colesterol sérico con alteraciones favorables en el perfil lipídico.
   - **i.** Las alteraciones de las pruebas de función hepática son efectos esporádicos.

TEMOZOLOMIDA

Mecanismo de acción. La temozolomida sufre una conversión rápida al reactivo sustituido imidazol carboxamida, MTIC. Se cree que este compuesto es activo principalmente mediante la alquilación (metilación) del ADN en las posiciones O_6 y N_7 de la guanina.

Indicaciones principales

1. Glioblastoma, al mismo tiempo que la radioterapia y como mantenimiento tras la aplicación la misma.
2. Astrocitoma anaplásico que no responde a las nitrosoureas.
3. Melanoma.
4. Carcinomas cerebrales metastásicos.

Dosis y pautas habituales

1. 150 (mg/m^2)/día a 200 (mg/m^2)/día v.o. en ayunas, durante 5 días cada 28 días.
2. 75 (mg/m^2)/día v.o. en ayunas durante la radioterapia y hasta durante 7 semanas.

Precauciones especiales. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la dacarbazina, ya que ambos fármacos se metabolizan a MTIC. Cuando la temozolomida se administra con radioterapia, es necesario el tratamiento preventivo de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión con anemia, trombocitopenia y neutrocitopenia es frecuente y depende de la dosis, pero sólo en ocasiones es grave.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y el estreñimiento son efectos secundarios habituales, pero no suelen ser intensos. Los vómitos aparecen de forma esporádica, al igual que la anorexia. El dolor abdominal es poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica se observa prurito y exantema. La alopecia es frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Cefalea, cansancio, astenia y fiebre con frecuencia (20-65%).
   - **b.** El edema periférico es un efecto secundario esporádico.
   - **c.** Los síntomas neurológicos son frecuentes con el tratamiento con temozolomida, pero es difícil distinguir si los síntomas se deben al fármaco o a la enfermedad. Los hallazgos frecuentes son: convulsiones, hemiparesia, mareo, alteraciones de la coordinación, amnesia o insomnio. Son hallazgos esporádicos: parestesias, somnolencia, paresia, incontinencia, ataxia, disfasia, alteraciones de la marcha, mialgias y confusión. La diplopía y otras alteraciones visuales son efectos secundarios esporádicos.
   - **d.** La ansiedad y la depresión aparecen de forma esporádica.
   - **e.** Las infecciones de las vías respiratorias superiores y de las vías urinarias son esporádicas.

f. Se han observado SMD, leucemia aguda y otras neoplasias malignas secundarias.

TEMSIROLIMÚS

Otros nombres. CCI-779.

Mecanismo de acción. Una vez que el temsirolimús forma complejo con la inmunofilina FKBP12, el complejo inhibe la actividad de la cinasa mTOR. Como regulador de la fisiología celular, mTOR interviene en la regulación del crecimiento celular y la angiogenia, y las alteraciones anterógradas inducidas por mTOR como consecuencia de la inhibición del temsirolimús causan la detención del ciclo celular en la fase G_1.

Indicación principal. Carcinoma de células renales.

Dosis y pautas habituales

1. 25 mg i.v. durante 30 min a 60 min a la semana.
2. Se reducirá la dosis a 12,5 mg/semana si debe administrarse también al paciente un potente inhibidor de CYP3A4.
3. Debe considerarse un aumento desde 25 mg/semana hasta 50 mg/semana si debe administrarse también al paciente un potente inductor de CYP3A4.

Precauciones especiales. Si es posible, hay que evitar la administración simultánea de potentes inhibidores o inductores de CYP3A4. No se recomienda su uso en combinación con sunitinib. Se evitarán las vacunas vivas.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La anemia y la trombocitopenia son frecuentes. La embolia y la trombosis venosa son poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas y los vómitos son frecuentes, así como la diarrea y el dolor abdominal. En algunas ocasiones puede producirse perforación intestinal.
3. *Efectos mucocutáneos.* La mucositis es habitual. El exantema maculopapuloso y el acné son frecuentes. Los trastornos ungueales son frecuentes. Puede estar alterada la cicatrización de las heridas.
4. *Efectos inmunitarios y reacciones relacionadas con la infusión.* Se han observado reacciones de hipersensibilidad manifestadas por síntomas entre los que se incluyen anafilaxia, disnea, rubefacción y dolor torácico, aunque no son los únicos.
5. *Otros efectos:*
   a. Astenia, edema y fiebre con frecuencia.
   b. Disnea y tos con frecuencia.
   c. Es frecuente el aumento de las transaminasas hepáticas y la fosfatasa

alcalina; el aumento de bilirrubina es esporádico.
d. Dolor lumbar, artralgias y mialgias esporádicos.
e. Cefalea, escalofríos y dolor torácico esporádicos.
f. Hiperglucemia frecuente y en ocasiones grave.
g. Hipopotasemia esporádica que puede ser grave.
h. La hipertrigliceridemia es frecuente y puede ser grave.
i. La neumopatía intersticial es poco frecuente.
j. La creatinina suele estar aumentada, pero la insuficiencia renal es poco frecuente.
k. La alteración del gusto es frecuente.

TENIPÓSIDO

Otros nombres. VM-26.
Mecanismo de acción. Rotura bicatenaria del ADN mediada por la topoisomerasa II. Causa retraso del tránsito del ciclo celular por la fase S y detención al final de S/G_2.

Indicaciones principales

1. LLA.
2. Neuroblastoma.
3. Linfomas no hodgkinianos.

Dosis y pauta habituales

1. 165 mg/m^2 i.v. durante 30 min a 60 min dos veces a la semana durante 8 a 9 dosis (con citarabina).
2. 250 mg/m^2 i.v. durante 30 min a 60 min a la semana durante 4 a 8 semanas (con vincristina y prednisona).

Precauciones especiales

1. Las reacciones de hipersensibilidad suelen resolverse con la interrupción de la infusión y suelen poder evitarse con tratamiento previo con difenhidramina e hidrocortisona. La hipotensión mejora prolongando el tiempo de infusión. Es un posible vesicante.
2. Para la preparación intravenosa y las necesidades de material para la administración, debe consultarse el prospecto del fármaco.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son frecuentes y limitan la do sis.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Son frecuentes las náuseas, los vómitos y la diarrea.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia y la mucositis son frecuentes.
4. *Otros efectos:*
   a. La disfunción hepática y renal es muy poco frecuente.
   b. Las reacciones de hipersensibilidad con urticaria y enrojecimiento son esporádicas. La anafilaxia es poco frecuente.
   c. La hipotensión está relacionada con la velocidad de infusión del fármaco, pero sólo debe observarse esporádicamente con las dosis recomendadas.
   d. Las leucemias secundarias son poco frecuentes.
   e. La flebitis química es poco frecuente.

TIOTEPA

Otros nombres. Trietilenotiofosforamida.
Mecanismo de acción. Alquilante similar a la mecloretamina.

Indicaciones principales

1. Carcinoma papilar superficial de la vejiga urinaria.
2. Derrames peritoneales, pleurales o pericárdicos malignos
3. Infiltrados meníngeos neoplásicos.

Dosis y pauta habituales

1. 30 mg a 60 mg en 40 ml a 50 ml de agua instilados en la vejiga y retenidos durante 1 h. La dosis se repite semanalmente durante 3 a 6 semanas y, a continuación, cada 3 semanas durante cinco ciclos.
2. 25 mg/m^2 a 30 mg/m^2 en 50 ml a 100 ml de solución salina en forma de inyección intracavitaria única. La dosis puede repetirse si los recuentos hematológicos lo toleran.
3. 10 mg a 15 mg por vía intratecal.

Precauciones especiales. La dosis debe reducirse en los pacientes con alteración de la función renal, ya que el fármaco se excreta principalmente por la orina.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son efectos secundarios que limitan la dosis. Tras la administración intravesical o intracavitaria, pueden aparecer pancitopenia y sepsis. Los recuentos mínimos se alcanzan en 1 a 2 semanas; la recuperación suele alcanzarse en 4 semanas.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Poco frecuentes. El tiotepa no es un fármaco vesicante. Con dosis elevadas, se produce hiperpigmentación cutánea.

4. *Otros efectos:*
   a. Dolor local, mareo, cefalea y fiebre poco frecuentes.
   b. Es posible que aparezca una neoplasia secundaria.
   c. La amenorrea y la azoospermia son frecuentes.

TOPOTECÁN

Mecanismo de acción. El topotecán, un derivado semisintético de la camptotecina, es un inhibidor potente de la topoisomerasa I, una enzima esencial para la replicación y la transcripción efectivas. Se une al complejo escindible topoisomerasa I-ADN, evitando la nueva unión tras la escisión por la topoisomerasa I.

Indicaciones principales

1. Carcinoma de ovario.
2. Carcinoma de cuello uterino.
3. Carcinoma microcítico y no microcítico de pulmón.

Dosis y pautas habituales

1. Como monoterapia: 1,5 (mg/m^2)/día i.v. como infusión en 30 min cinco veces cada 3 semanas.
2. En combinación con cisplatino: 0,75 (mg/m^2)/día i.v. como infusión en 30 min tres veces cada 3 semanas.

Precauciones especiales. Ninguna.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La leucocitopenia aparece casi siempre y limita la dosis. La anemia y la trombocitopenia son frecuentes y en ocasiones, graves. La neutrocitopenia febril es esporádica y puede llegar a ser frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes, aunque por lo general leves. Esporádicamente aparecen otros síntomas gastrointestinales, como estreñimiento y dolor abdominal.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia es frecuente; esporádicamente aparece estomatitis leve; el exantema cutáneo es poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
   a. Fiebre, cefalea, cansancio y debilidad frecuentes (15-25%), pero no suelen ser graves.
   b. La hematuria microscópica se observa de forma esporádica.
   c. La disnea aparece de forma esporádica, pero no es frecuente que sea grave.

d. Es frecuente que se produzca infección a causa de una leucocitopenia grave.

TOREMIFENO

Mecanismo de acción. El toremifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que inhibe los efectos de los estrógenos al competir con estos por la unión a las proteínas de receptores estrogénicos del citosol en células neoplásicas. El complejo receptor-hormona controla finalmente la región promotora de genes que afectan al crecimiento celular.

Indicación principal. Carcinoma metastásico de mama en mujeres posmenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos (o que se desconoce si los expresan o no).

Dosis y pauta habituales. 60 mg/día v.o.

Precauciones especiales. Hay dudas sobre si causa algún efecto carcinógeno sobre el endometrio, como se ha observado con el tamoxifeno. Puede causar un aumento del TP en pacientes tratados con warfarina. Los inhibidores de la enzima citocromo P4503A4, como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina, aumentan la velocidad del metabolismo del toremifeno, reduciendo la concentración sérica.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Poco frecuentes y leves. Los fenómenos tromboembólicos son muy poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Al principio del tratamiento es frecuente la aparición de náuseas leves; los vómitos son poco frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Xerostomía y cataratas con escasa frecuencia. Puede producirse un aumento o disminución de las secreciones vaginales, que puede causar dificultad o dolor en el coito.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Sofocos habituales.
   - **b.** Mareo de forma esporádica.
   - **c.** Sudoración de forma esporádica.
   - **d.** Flujo vaginal, hemorragia e irregularidades menstruales de forma esporádica.
   - **e.** Hipercalcemia poco frecuente.
   - **f.** Esporádicamente, aumento de los valores de las pruebas funcionales hepáticas.

TOSITUMOMAB, YODO-131

Mecanismo de acción. El tositumomab con yodo-131 es un anticuerpo monoclonal Ig2a anti-CD20 murino marcado con yodo-131, un emisor de radiación β y γ. El mecanismo de acción incluye la citotoxicidad mediada por anticuerpos y la

radioterapia dirigida a células (radioinmunoterapia).

Indicación primaria. Linfoma no hodgkiniano, resistente a la quimioterapia, que expresa CD20, de bajo grado o de bajo grado transformado.

Dosis y pautas habituales

1. Antes de la administración de dosis terapéuticas y dosimétricas, se trata a los pacientes con 650 mg de paracetamol y 50 mg de difenhidramina. Se administra una solución saturada de yoduro potásico, dos o tres gotas v.o. tres veces al día, empezando 24 h antes de la dosis dosimétrica y continuando durante 14 días tras la dosis terapéutica para evitar la recaptación de yodo-131 por la glándula tiroidea.
2. Se administra una dosis dosimétrica de 450 mg de tositumomab no marcado en forma de infusión durante 1 h, seguida de una infusión de 20 min de 5 mCi (35 mg) de yodo-131 tositumomab para determinar la actividad específica para el paciente (milicurios) de tositumomab radiomarcado, para administrar una dosis terapéutica de 65 cGy a 75 cGy 7 a 15 días después.
3. Evaluación de la biodistribución del tositumomab con yodo-131: si la biodistribución está alterada, no se administra el paso terapéutico.
4. Dosis terapéutica: se administran 450 mg de tositumomab no marcado en forma de infusión de 1 h, seguida por una infusión de 20 min de actividad específica para el paciente (en milicurios) marcada hasta 35 mg de tositumomab (mediana de 90 mCi, intervalo de, aproximadamente, 50 mCi a 200 mCi).

Precauciones especiales. Se usará con precaución en pacientes con al menos una afectación medular por el linfoma del 25%, radioterapia externa previa sobre al menos el 25% de la médula ósea, o antecedente de HAMA o HACA. Se administra una solución saturada de yoduro potásico, dos a tres gotas v.o. tres veces al día 24 h antes de la dosis dosimétrica y se continúa durante 14 días tras la dosis terapéutica, para evitar la captación de yodo-131 por la glándula tiroidea.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión aparece casi siempre (universal), y alrededor del 35% al 65% de los pacientes presentan trombocitopenia o neutrocitopenia de grado 3 o 4. Los recuentos mínimos (nadir) se observan a una mediana de 4 a 7 semanas y duran 3 semanas, con recuperación hasta niveles basales unas 10 a 12 semanas después de la administración del fármaco. La neutrocitopenia febril es frecuente en pacientes tratados antes, pero no cuando se usan como tratamiento inicial.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas son frecuentes; los vómitos, el dolor abdominal y la anorexia son esporádicos.
3. *Efectos mucocutáneos.* Prurito, exantema y sudoración de forma esporádica.
4. *Otros efectos:*

a. Inmunitarios: es frecuente detectar HAMA o HACA, y se asocian a un síndrome seudogripal. Las reacciones de hipersensibilidad son esporádicas y pueden oscilar entre reacciones alérgicas leves o reacciones en el lugar de inyección hasta anafilaxia y enfermedad del suero.

b. Es frecuente observar fiebre, escalofríos, mareo, astenia, sibilancias o tos, congestión nasal, cefalea, dolor lumbar, artralgias e hipotensión relacionados con la infección, más con dosis dosimétricas que terapéuticas. Con mayor frecuencia, se resuelven espontáneamente, y son efectos secundarios leves a moderados.

c. Es frecuente el cansancio y la astenia.

d. Cardiorrespiratorios: tos, disnea y edema esporádicos, hipotensión y vasodilatación poco frecuentes.

e. La inhibición de la glándula tiroidea es esporádica a pesar de la profilaxis con yoduro potásico.

f. La mielodisplasia y la leucemia secundaria son poco frecuentes.

TRASTUZUMAB

Otros nombres. Anticuerpo anti-HERB2 humanizado.

Mecanismo de acción. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que va dirigido al dominio extracelular de la proteína de EGFR humana, HER2 ($p185^{HER2}$).

Indicaciones principales

1. Carcinoma de mama que hiperexpresa HER2 (c-erbB-2), tanto en la enfermedad avanzada o como tratamiento complementario.
2. Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico, y otros carcinomas que muestran hiperexpresión de HER2.

Dosis y pauta habituales

1. Dosis inicial de 4 mg/kg i.v. durante 90 min, y a continuación 2 mg/kg i.v. durante 30 min a la semana.
2. Dosis inicial de 8 mg/kg durante 90 min por infusión intravenosa, y a continuación 6 mg/kg durante 30 min a 90 min en infusión intravenosa cada 3 semanas durante 52 semanas (complementario cáncer de mama) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos secundarios no tolerables (cáncer de mama avanzado u otros tipos de cáncer).

Precauciones especiales

1. Durante la primera infusión, y en ocasiones durante infusiones posteriores, es frecuente que aparezca un complejo de síntomas sistémicos similar al

observado con otros anticuerpos monoclonales humanos. Se han documentado reacciones de hipersensibilidad graves y episodios adversos pulmonares, pero son poco o muy poco frecuentes. Entre ellos, se encuentran: anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y SDR aguda. Un complejo sintomático más frecuente consiste en la aparición de escalofríos leves o moderados, fiebre, astenia, dolor, náuseas, vómitos y cefalea. Estos últimos síntomas suelen controlarse bien lentificando o interrumpiendo temporalmente la infusión y la administración de paracetamol, difenhidramina y petidina.

2. Se produce disfunción cardíaca (síntomas cardíacos o disminución asintomática de un 10% o más en la fracción de eyección) en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia, aunque se produce en un 28% de los pacientes tratados con trastuzumab más antraciclina y en el 11% de los pacientes tratados con trastuzumab más paclitaxel. En la mayoría de los casos, esto mejora con tratamiento sintomático. Se produce importante discapacidad o muerte por disfunción cardíaca en alrededor del 1% de los pacientes. Hay que tener una precaución extrema al tratar a pacientes con una disfunción cardíaca preexistente.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Ninguno.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes con la primera infusión. La diarrea también es frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* De forma esporádica o incluso frecuente puede aparecer exantema que puede asociarse a urticaria o prurito.
4. *Otros efectos:*
- **a.** Escalofríos leves a moderados; fiebre, astenia, dolor y cefalea frecuentes, principalmente durante la primera infusión.
- **b.** Se observa disfunción cardíaca en aproxidamente el 7% de los pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia, en el 28% de los tratados con trastuzumab y antraciclina, y en el 11% de los pacientes tratados con trastuzumab y paclitaxel. En la mayoría de los casos, esto mejora con tratamiento sintomático.
- **c.** Dolor torácico, disnea y tos de forma esporádica a frecuente.
- **d.** Edema periférico de forma esporádica.

TRETINOÍNA

Otros nombres. Ácido todo-*trans*-retinoico, t-ARN, ATRA.
Mecanismo de acción. Se une a proteínas citoplasmáticas de fijación al ácido retinoico y luego es transportada al núcleo, donde interactúa con RAR nucleares. Estos afectan a la expresión de genes que controlan el crecimiento y la diferenciación

celulares. En la leucemia promielocítica aguda, que habitualmente tiene una translocación cromosómica, t(15:17), se observan transcritos de ARNm anómalos para RAR-α, cuyo gen se localiza en el cromosoma 17.

Indicación principal. Leucemia promielocítica aguda para inducción de la remisión.

Dosis y pauta habituales. Se administran 45 (mg/m^2)/día v.o. (divididos en dos dosis por la mañana y 6 h después) hasta 30 días después de la remisión completa, hasta un máximo de 90 días. El tratamiento suele iniciarse al mismo tiempo que una antraciclina.

Precauciones especiales. Se evitará el uso en mujeres gestantes debido al intenso efecto teratógeno. Se aconsejará a las pacientes que eviten el embarazo mediante el uso simultáneo de dos métodos anticonceptivos fiables. El síndrome promielocítico agudo del ácido retinoico (LPA-AR) (v. a continuación) puede necesitar ventilación mecánica y dexametasona, 10 mg cada 12 h, ante los primeros signos de fiebre con dificultad respiratoria hasta la resolución de los síntomas agudos (habitualmente, varios días). No existe acuerdo sobre la continuación del tratamiento retinoide.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La mielosupresión es poco frecuente. El 40% de los pacientes presenta leucocitosis, lo que aumenta el riesgo de síndrome LPA-AR. Es frecuente que aparezca coagulación intravascular diseminada (26%).
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la anorexia y el estreñimiento son frecuentes, pero no suelen ser graves. La hemorragia digestiva se produce esporádicamente, pero puede llegar a ser frecuente y puede revestir un carácter grave. La enfermedad inflamatoria intestinal, por el contrario, es muy poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* Se producen casi siempre, sobre todo con las dosis mayores, y consisten en enrojecimiento, sequedad y prurito cutáneos y de las mucosas, aumento de la sudoración, posible formación de vesículas, desollado de palmas y plantas, queilitis y conjuntivitis. Puede aumentar la fotosensibilidad cutánea (p. ej., al sol) y las uñas pueden volverse quebradizas. La alopecia es poco frecuente.
4. *Síndrome del ácido retinoico.* En los pacientes con leucemia promielocítica aguda, es frecuente (25%; v. cap. 18) la fiebre elevada, la dificultad respiratoria, el aumento de peso, los infiltrados pulmonares difusos, los derrames pleurales y pericárdicos con la posibilidad de alteración de la contractilidad miocárdica e hipotensión, con o sin leucocitosis concurrente.
5. *Otros efectos:*
   - **a.** Cardiovasculares: arritmias, rubefacción, hipotensión, hipertensión y flebitis de forma esporádica. Son poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, hipertensión pulmonar y otros problemas cardiovasculares más graves.

b. Las cataratas y las úlceras u opacidades corneales son poco frecuentes.
c. Osteomusculares: artralgias, dolor óseo y dolores musculares esporádicos o frecuentes; la hiperostosis esquelética es frecuente con dosis superiores (80 [mg/m^2]/día).
d. Hipertrigliceridemia: son frecuentes los aumentos leves o moderados; las elevaciones intensas (más de cinco veces el valor normal) son poco frecuentes; la hipercolesterolemia aparece en menor medida.
e. Neurológicos: la cefalea es frecuente; las parestesias, el mareo y las alteraciones visuales son esporádicos; el letargo, el cansancio y la depresión mental son poco frecuentes; la hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral) es poco frecuente.
f. Es habitual que se produzca hepatotoxicidad con aumento de LDH, SGOT, SGPT, GGPT y fosfatasa alcalina.
g. La hiperhistaminemia con shock es poco frecuente.
h. La insuficiencia renal es esporádica.
i. Es frecuente observar fiebre, malestar, escalofríos y edema.

VALRUBICINA

Mecanismo de acción. La valrubicina, un análogo semisintético de la doxorubicina, penetra en las células, donde sus metabolitos inhiben la incorporación de nucleósidos en ácidos nucleicos, causan lesión cromosómica y detienen el ciclo celular en G_2. Un mecanismo principal de los metabolitos de la valrubicina es la rotura de cadenas de ADN mediada por efectos de las antraciclinas sobre la topoisomerasa II.
Indicación principal. Tratamiento intravesical del carcinoma *in situ* de la vejiga urinaria que no responde a BCG en pacientes para quienes se asociaría la cistectomía inmediata con morbilidad y mortalidad inaceptables.
Dosis y pauta habituales. Se administran 800 mg diluidos en 75 ml de solución salina normal, por vía intravesical una vez a la semana durante 6 semanas. Antes de vaciar la vejiga, debe mantenerse en ella durante 2 h.
Precauciones especiales. No debe administrarse si existen dudas sobre la perforación vesical o la integridad de la mucosa vesical.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Poco frecuentes, salvo que se produzca rotura o perforación, en cuyo caso puede esperarse una neutrocitopenia grave 2 semanas después de la administración.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Poco frecuente.
3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema es poco frecuente.
4. *Otros efectos:*
a. Reacciones locales: polaquiuria, disuria, tenesmo urinario, espasmo vesical, hematuria y dolor vesical frecuentes. La incontinencia urinaria y la cistitis se observan de forma esporádica. Los síntomas locales urentes asociados a la técnica, el dolor uretral, el dolor pélvico y la hematuria

macroscópica son poco o muy poco frecuentes.

b. Todo el organismo: dolor abdominal, astenia, dolor lumbar, dolor torácico, fiebre, cefalea y malestar frecuentes.

VANDETANIB

Mecanismo de acción. El vandetanib es un inhibidor oral de RTK del receptor EGFR y VEGF con múltiples dianas, y el RTK del protooncogén RET, que se asocia a cáncer tiroideo medular, tanto hereditario como esporádico, al bloquear el crecimiento tumoral e inhibir la angiogenia tumoral.

Indicaciones principales

1. Carcinoma no microcítico de pulmón

2. Carcinoma tiroideo medular.

Dosis y pauta habituales. Se administran 300 mg/día v.o.

Precauciones especiales. No debe utilizarse en pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome del QT largo. Hay que evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT y los potentes inhibidores de CYP3A4. Hay que realizar electrocardiogramas para controlar el QTc basal, 7 días después del inicio y, a partir de ahí, de forma periódica. No se administrará si el QTc es mayor de 480 s.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* No se han documentado.

2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La diarrea es frecuente y, en ocasiones, de grado 3 o 4. Las náuseas son frecuentes, pero los vómitos son esporádicos y no suelen ser intensos. El estreñimiento puede ser es porádico o frecuente. La anorexia es habitual, pero sólo suele ser de grado 1 o 2.

3. *Efectos mucocutáneos.* El exantema es frecuente, pero las alteraciones dermatológicas importantes son poco habituales.

4. *Otros efectos:*

- **a.** El cansancio es habitual y en ocasiones es de grado 3 o 4. De forma esporádica puede observarse pérdida de peso.
- **b.** La cefalea es habitual.
- **c.** La prolongación del intervalo QTc es sólo esporádica (alrededor del 15%).
- **d.** En ocasiones, se observa hipertensión, que puede ser elevada (aumento de > 30 mm Hg la sistólica), pero suele controlarse fácilmente.
- **e.** La disnea es frecuente en pacientes tratados con vandetanib por un cáncer de pulmón.

VINBLASTINA

Otros nombres. VLB.

Mecanismo de acción. Inhibición de la mitosis con detención reversible en metafase, debido a la acción de proteínas contráctiles del huso y microtubulares.

Indicaciones principales

1. Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos
2. Carcinomas testiculares, trofoblásticos gestacionales.

Dosis y pautas habituales

1. 6 mg/m^2 i.v. los días 1 y 15 en combinación con doxorubicina, bleomicina y dacarbazina para los linfomas.
2. 4 mg/m^2 a 18 mg/m^2 i.v. a la semana.

Precauciones especiales. Se administrará en embolada lenta, procurando evitar la extravasación.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Aparece leucocitopenia relacionada con la dosis, con un nadir a los 4 a 10 días y una recuperación a los 7 a 10 días. La trombocitopenia grave es poco frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Frecuentes, pero no suelen ser graves.
3. *Efectos mucocutáneos.* La extravasación puede causar inflamación grave, dolor y lesión tisular. La infiltración local con 1 ml a 6 ml de hialuronidasa (150 U/ml) puede contribuir (v. tabla 26-1). La alopecia leve es frecuente. La estomatitis es grave en ocasiones.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Neurotoxicidad que se manifiesta por: *1)* estreñimiento, íleo adinámico y dolor abdominal, si se utilizan dosis muy elevadas, o *2)* parestesias, neuropatía periférica y dolor mandibular con dosis inferiores. La neurotoxicidad es menos frecuente con la vinblastina que con la vincristina.
   - **b.** La hepatitis transitoria es poco frecuente.
   - **c.** Depresión, cefalea, convulsiones e hipotensión postural con muy poca frecuencia.

VINCRISTINA

Otros nombres. VCR.

Mecanismo de acción. Inhibición de la mitosis con detención reversible en metafase, debido a la acción del fármaco sobre proteínas contráctiles del huso y microtubulares.

Indicaciones principales

1. Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos.
2. LLA.
3. Mieloma múltiple.
4. Tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma y sarcoma de Ewing en la infancia.

Dosis y pautas habituales

1. 1 mg/m^2 a 2 mg/m^2 i.v. (máximo, 2-2,4 mg, salvo en el linfoma de Hodgkin) a la semana.
2. 0,4 mg/día en infusión intravenosa continua los días 1 a 4.

Precauciones especiales

1. Se administrará como embolada lenta, procurando evitar la extravasación.
2. Dado que la neurotoxicidad es acumulativa, debe realizarse una evaluación neurológica antes de cada dosis e interrumpirse el tratamiento si aparecen parestesias intensas, debilidad motora u otras alteraciones graves. Los problemas neurológicos subyacentes acentúan el efecto de la vincristina.
3. Si existe una hepatopatía importante, se reducirá la dosis.
4. Los ablandadores de heces o las dietas con fibra abundante pueden evitar el estreñimiento grave.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Son leves y casi nunca de importancia clínica.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos no se observan salvo que se produzca un íleo paralítico. El estreñimiento es habitual.
3. *Efectos mucocutáneos.* Si se produce extravasación, causará inflamación local grave. La alopecia es frecuente.
4. *Otros efectos:*
   a. Neurotoxicidad: depende de la dosis y también la limita. Puede esperarse la aparición de parestesias leves e hiporreflexia osteotendinosa. Las neuropatías periféricas más extensas, el estreñimiento grave o el íleo son indicaciones para reducir o suspender el tratamiento. Puede observarse disfunción autónoma con hipotensión ortostática o retención urinaria.
   b. La nefropatía por ácido úrico debida a lisis tumoral rápida y liberación de ácido úrico siempre es un posible problema cuando se inicia el tratamiento por primera vez.
   c. El síndrome de secreción inadecuada de vasopresina es poco frecuente.

d. El dolor mandibular es poco frecuente.

VINORELBINA

Mecanismo de acción. La vinorelbina se une a la tubulina, despolimeriza los microtúbulos causando inhibición de la mitosis, al igual que otros alcaloides de la vinca. Presenta menor afinidad por los microtúbulos axónicos, que se asocia a una menor neurotoxicidad.

Indicaciones principales

1. Carcinoma metastásico de mama.
2. Carcinoma no microcítico de pulmón.

Dosis y pautas habituales

1. 30 mg/m^2 i.v. como infusión rápida en 6 min a 10 min semanalmente cuando se usa en monoterapia o con cisplatino.
2. 20 mg/m^2 a 25 mg/m^2 i.v. como infusión rápida en 6 min a 10 min en varias pautas, cuando se usa con otros fármacos citotóxicos.

Precauciones especiales. Se administra en infusión a través del lado de la vía intravenosa continua, procurando evitar la extravasación. Si las concentraciones séricas de bilirrubina son de 2,1 mg/dl a 3 mg/dl, se reducirá la dosis un 50%; la dosis se reducirá un 75% si los valores de bilirrubina superan los 3 mg/dl.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La granulocitopenia es frecuente y limita la dosis, con un nadir a los 7 a 10 días. La trombocitopenia es poco frecuente. La anemia es entre esporádica y frecuente.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* Las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero suelen ser leves o moderados. La diarrea aparece de forma esporádica.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia, la diarrea leve y la estomatitis son efectos secundarios esporádicos. Si se produce extravasación, puede aparecer inflamación local grave.
4. *Otros efectos:*
   a. Neurotoxicidad: esporádicamente se observa estreñimiento acumulativo, pero reversible, y disminución de los reflejos osteotendinosos; las parestesias son poco frecuentes.
   b. Es frecuente el eritema, el dolor y el cambio de coloración de la piel en el punto de inyección; la flebitis en el punto de inyección sólo aparece de forma esporádica.

VORINOSTAT

Mecanismo de acción. Inbibe las HDAC, que se sobreexpresan en algunas células neoplásicas. La acumulación de histonas acetiladas tras la exposición al vorinostat produce la detención del ciclo celular o la apoptosis en algunas células transformadas *in vitro.*

Indicación principal. LCLT con afectación cutánea progresiva, persistente o recurrente tras otros dos tratamientos sistémicos.

Dosis y pauta habituales. Se administran 400 mg/día v.o. con alimentos. Si la dosis mayor no se tolera, puede reducirse a 300 mg/día o 5 días a la semana.

Precauciones especiales. Los pacientes deben beber al menos 2 l de líquido al día para evitar la deshidratación a causa de los vómitos y la diarrea. Se han documentado casos de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar (5%). La bioquímica sérica (incluido el potasio, el magnesio, el calcio, la glucosa y la creatinina) y los trombocitos deben controlarse cada 2 semanas durante los 2 primeros meses de tratamiento. Pueden aparecer trombocitopenia grave y hemorragia digestiva con el uso coincidente de otros inhibidores de HDAC, como el ácido valproico.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* La trombocitopenia es frecuente; la anemia y la neutrocitopenia aparecen de forma esporádica. Puede observarse un aumento del TP y del INR con el uso coincidente de warfarina con vorinostat.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* La anorexia, las náuseas y la diarrea son frecuentes. Los vómitos, el estreñimiento y el adelgazamiento son esporádicos.
3. *Efectos mucocutáneos.* La alopecia puede ser desde esporádica a frecuente.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Alteraciones de los valores bioquímicos en sangre: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y aumento de la creatinina frecuentes; pueden llegar a ser graves (grado 3 o superior).
   - **b.** Cardiovasculares: la prolongación del QTc en el ECG es poco frecuente, al igual que la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda.
   - **c.** El edema es esporádico.
   - **d.** Neuromusculares: cansancio habitual; cefalea, espasmos musculares y mareo esporádicos.
   - **e.** Neoplásicos: el carcinoma escamoso es poco frecuente.

ZOLEDRÓNICO, ÁCIDO

Mecanismo de acción. El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que inhibe la resorción osteoclástica ósea y la liberación de calcio inducida por citocinas tumorales.

Indicaciones principales

1. Hipercalcemia neoplásica.
2. Metástasis óseas de cáncer de mama, cáncer de próstata (tras progresión con tratamiento hormonal) y de otros tumores sólidos junto con tratamiento antineoplásico habitual.
3. Lesiones óseas osteolíticas y osteoporóticas del mieloma múltiple.

Dosis y pautas habituales

1. Hipercalcemia neoplásica: 4 mg i.v. como infusión en 15 min. Puede repetirse cada 1-8 semanas, según sea necesario.
2. Lesiones óseas metastásicas o del mieloma múltiple: 4 mg i.v. como infusión en 15 min cada 3-4 semanas.

Precauciones especiales. No debe infundirse en menos de 15 min. Puede producirse lesión tubular renal, sobre todo si la infusión es más rápida. El riesgo de reacciones adversas, en particular las reacciones adversas renales, puede ser superior en pacientes con alteración de la función renal. No es necesario ajustar la dosis cuando se trata la hipercalcemia mientras la creatinina sérica sea inferior a 4,5 mg/dl. En los pacientes con mieloma múltiple o lesiones óseas metastásicas de tumores sólidos, la dosis debe reducirse progresivamente para aclaramientos basales de creatinina de 30 ml/min a 60 ml/min. No se administrará si el aclaramiento es inferior a 30 ml/min. Se suspenderá el tratamiento si la creatinina aumenta durante el mismo. Se usará con precaución cuando se administra al mismo tiempo que aminoglucósidos. Antes de cada tratamiento, debe determinarse la creatinina sérica.

Se han documentado casos de osteonecrosis mandibular, principalmente asociada a intervenciones odontológicos como las extracciones de piezas dentales; si es posible, deberán evitarse estas intervenciones durante y después del tratamiento con bisfosfonatos.

Efectos secundarios

1. *Mielosupresión y otros efectos hematológicos.* Muy poco frecuentes.
2. *Náuseas, vómitos y otros efectos gastrointestinales.* El dolor abdominal, la anorexia, el estreñimiento, las náuseas y los vómitos pueden ser desde esporádicos hasta frecuentes.
3. *Efectos mucocutáneos.* Esporádicamente se observa reacción en el sitio de infusión.
4. *Otros efectos:*
   - **a.** Síndrome seudogripal, con fiebre, escalofríos y dolores osteomusculares, de forma esporádica.
   - **b.** La hipocalcemia y la hipomagnesemia son efectos secundarios esporádicos, pero las alteraciones de grado 3 o 4 son poco o muy poco frecuentes.
   - **c.** En ocasiones, aumento de la creatinina sérica de 0,5 mg/dl por encima del

valor basal, aunque no es frecuente que el aumento sea mayor de tres veces el límite superior del valor normal.

d. Hipofosfatemia menor de 2 mg/dl en ocasiones, pero no parece tener graves consecuencias ni necesitar tratamiento alguno.

e. La osteonecrosis mandibular es poco o muy poco frecuente.

f. La conjuntivitis u otras alteraciones oculares son muy poco frecuentes.

g. Puede producirse broncoconstricción en los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico.

Lecturas recomendadas

Chabner B, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Dorr RT, Van Hoff DD, eds. *Cancer Chemotherapy Handbook.* Norwalk: Appleton & Lange; 1994.

National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.0. Retrieved from http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html.

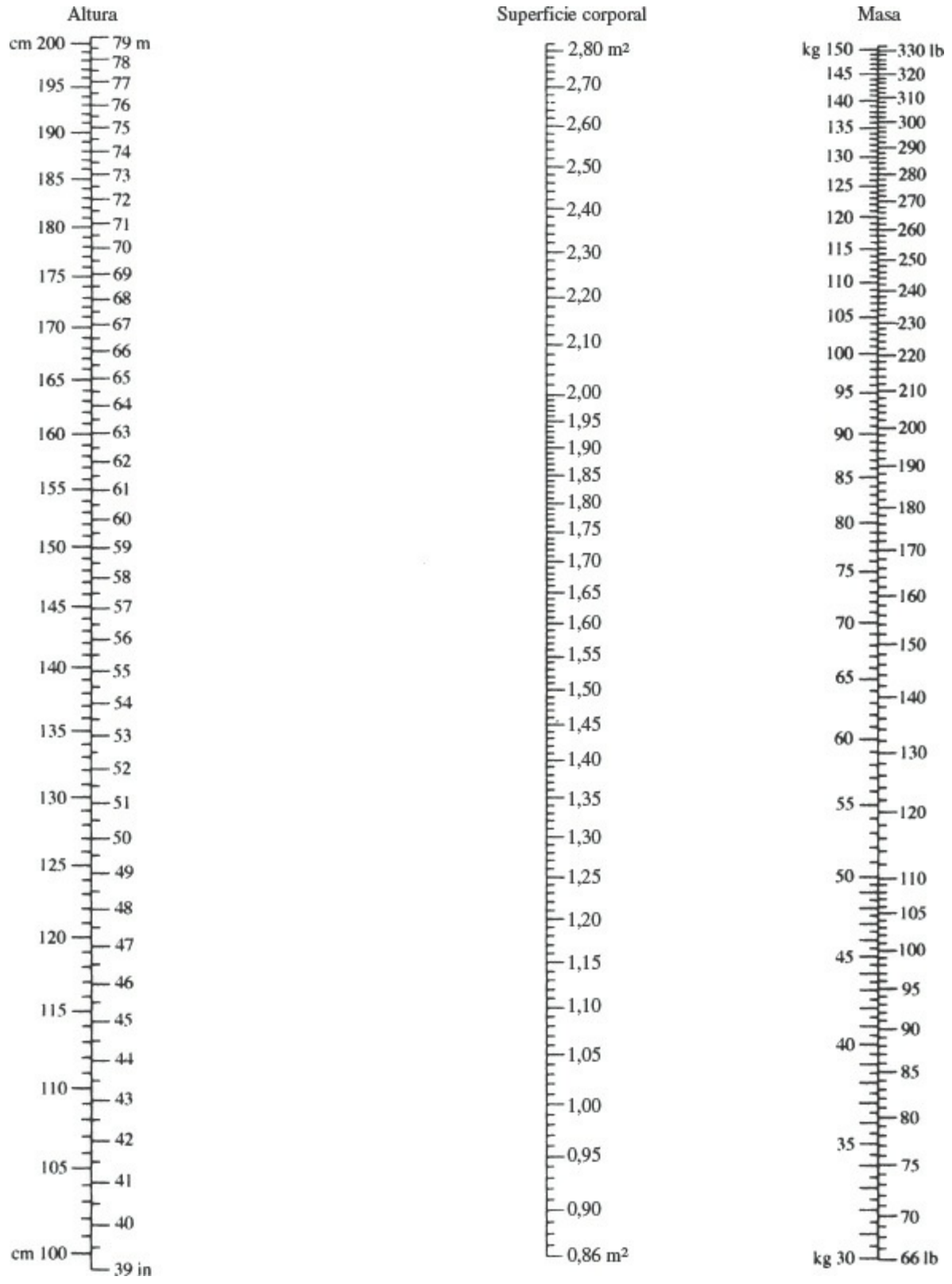
Perry MC. *The Chemotherapy Source Book.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol.* 1996;14:3000–3008.

Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol.* 2007;25: 4707–4713.

Tannock IF, Hill RP, eds. *The Basic Science of Oncology.* New York: McGraw-Hill; 1998.

Nomograma para determinar el área de superficie corporal en personas adultas a partir de la masa y la altura*

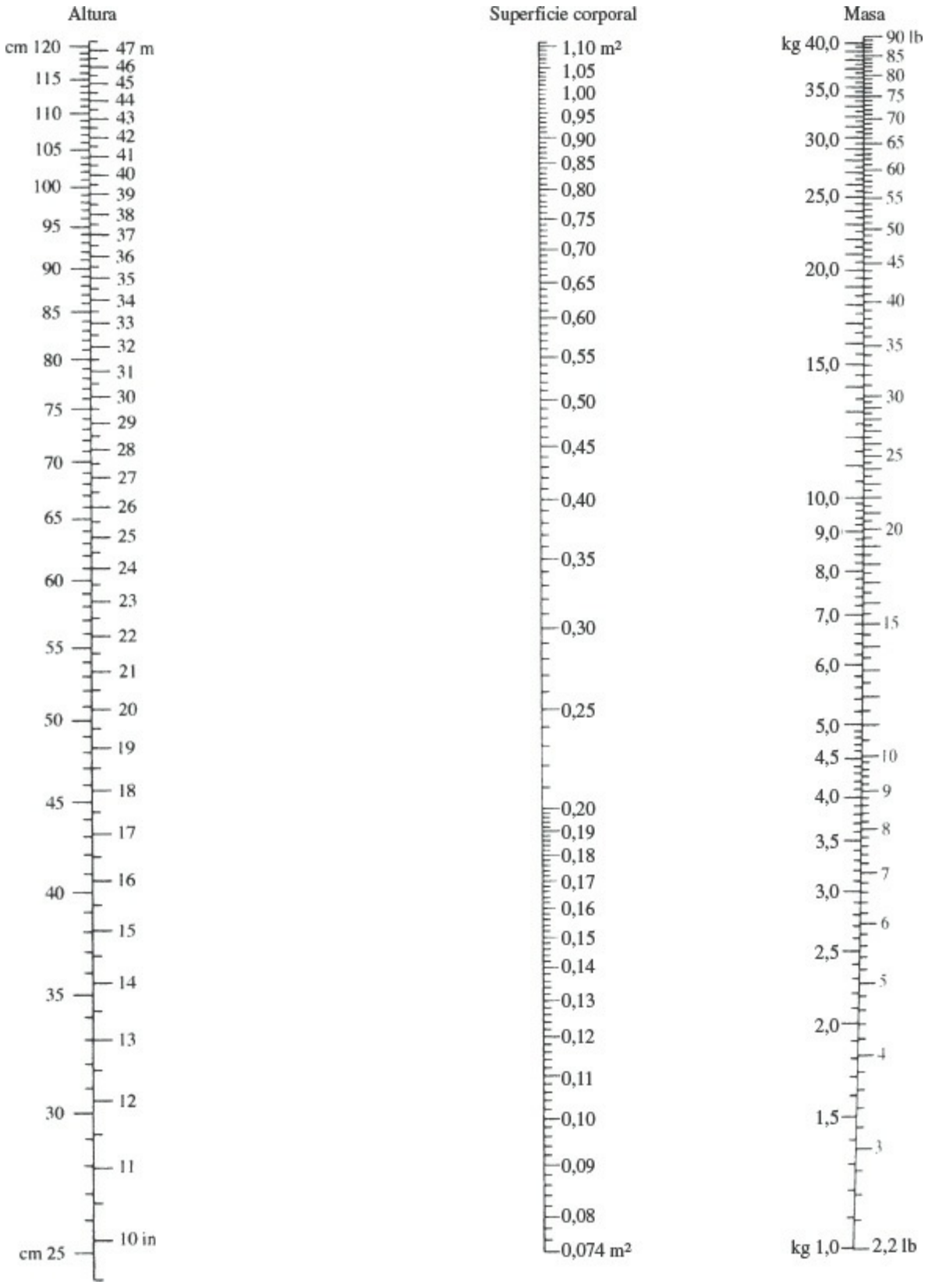


---

* De la fórmula de Du Bois y Du Bois (*Arch Intern Med*. 1916;17:863): $S = M^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$, o $S = \log M \times 0,425 + \log H \times 0,725 + 1,8564$, donde S es la superficie corporal (cm^2), M es la masa (kg) y H es la altura (cm). (De Lenter C, ed. Geigy Scientific Tables, Vol 1. 8th ed. Basel: Ciba-Geigy; 1981:227.)

APÉNDICE B

Nomograma para determinar el área de superficie corporal en la infancia a partir de la masa y la altura*



* De la fórmula de Du Bois y Du Bois (*Arch Intern Med.* 1916;17:863): $S = M^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$, o $S = log\ M \times 0,425 + log\ H \times 0,725 + 1,8564$, donde S es la superficie corporal (cm^2), M es la masa (kg) y H es la altura (cm). (De Lenter C, ed. Geigy Scientific Tables, Vol 1. 8th ed. Basel: Ciba-Geigy; 1981:226.)

ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS

Nota: los números de página seguidos por una *f* indican figuras; los seguidos por una *t* indican tablas.

A

Ablación
  androgénica, 240
    análogos de LHRH y antiandrógenos, 240-241
    estrógenos, 241
    orquiectomía, 240
    terapia hormonal de segunda línea, 241
  por radiofrecuencia, 163
  residual radiactiva, 264-265
ABVD, pauta para linfoma de Hodgkin, 443*t*, 446-448
AC, pauta para cáncer de mama, 188
Acceso vascular, leucemias agudas, 348
ACE. *V.* Adenocarcinoma esofágico
Acetato de megestrol, cáncer endometrial, 209*t*
  metilprednisolona, derrame pleural, 640
  octreotida, tumor neuroendocrino pancreático, 161
    tumores carcinoides, 136
Acetazolamida, síndrome de lisis tumoral, 628-629
Aciclovir
  infecciones bucales secundarias, 556
  profilaxis
    herpes zóster, 727
    varicela zóster, 503
    vírica, 593
Ácido
  acetilsalicílico
    dolor neoplásico, 658, 658*t*
    efectos secundarios, 659
    mieloma múltiple, 500
    policitemia verdadera, 419
    trombocitemia esencial, 423
    trombosis, neoplasia, 602
  aminocaproico, 435, 615
  fólico, análogos, 697
  folínico
    cáncer colorrectal, 140-146
    carcinoma
      esofágico, 126
      gástrico, 132-134
    leucemia linfoblástica aguda, 377

neoplasia trofoblástica gestacional, 227*t*
osteosarcoma, 332
gástrico, inhibición, 161
todo-*trans*-retinoico, 366-373, 367*t*, 368*t*, 369*t*, 373*t*
valproico
crisis epilépticas, 307
dolor relacionado con cáncer, 673
zoledrónico
cáncer de mama, 196
dosis y pautas habituales, 841
efectos secundarios, 842
hipercalcemia, 631
indicaciones principales, 841
mecanismo de acción, 841
metástasis óseas, 635
mieloma múltiple, 507
precauciones especiales, 841-842
Aclarubicina, leucemias agudas, 351
Actinomicina D. *V.* Dactinomicina
Actinomicosis, 573
Acupuntura, 676
Adenocarcinoma
esofágico (ACE), 121
intestino delgado, 137
origen desconocido, 514-515, 517, 519
ADIC, pauta para sarcomas de partes blandas, 318
AI, pauta para sarcomas de partes blandas, 317
AINE. *V.* Antiinflamatorios no esteroideos
Alcaloides de la vinca, melanoma, 286
Aldesleucina. *V.* Interleucina 2
Alemtuzumab, 40-41
dosis y pautas habituales, 709
indicaciones principales, 708
leucemia linfocítica crónica, 411-412
mecanismo de acción, 708
precauciones especiales, 709-710
síndrome mielodisplásico, 430, 434
Alergia a penicilina, 582-583
Alitretinoína
dosis y pautas habituales, 710
efectos secundarios, 710
indicaciones principales, 710
mecanismo de acción, 710
sarcoma de Kaposi, 527
Alopurinol
hiperuricemia, 421, 738
leucemias agudas, 346-347
nefropatía por ácido úrico, 346-347
síndrome
lisis tumoral, 628-629, 721
Stevens-Johnson, 720
Alotrasplante
hemocitoblastos
leucemia
linfoblástica aguda, 385-387, 389-391
mieloide
aguda, 356-357, 360, 365
crónica, 402-404, 403*t*
promielocítica aguda, 365, 371, 373
mielofibrosis primaria, 425, 426

síndrome mielodisplásico, 433
linfoma no hodgkiniano, 484
Alquilantes
descripción general, 694, 695*t*
tipos, 696-697
Alquil sulfonatos, 697
Alteración hematológica, 59-60
Altretamina
dosis y pautas habituales, 711
efectos secundarios, 711
indicaciones principales, 710
mecanismo de acción, 710
precauciones especiales, 711
Amfotericina, 588*t*, 589, 733
Amifostina, dosis y pautas habituales, 712
efectos secundarios, 712
indicaciones principales, 711
mecanismo de acción, 711
precauciones especiales, 712
Amiloidosis, 512
Aminoglucósidos, 59, 498
Aminoglutetimida
carcinoma corticosuprarrenal, 272-273
dosis y pautas habituales, 712
efectos secundarios, 713
indicaciones principales, 712
mecanismo de acción, 712
precauciones especiales, 712-713
Amitriptilina
dolor neoplásico, 672
problemas psiquiátricos en el paciente, 685*f*, 687*f*
Amoxicilina, 581*t*, 588*t*, 589
Ampicilina, 587
Amsacrina, leucemias agudas, 351
Anafilaxia
causas, 624
manifestaciones clínicas, 624-625
tratamiento, 625
Anagrelida
dosis y pautas habituales, 713
efectos secundarios, 714
indicaciones principales, 713
mecanismo de acción, 713
policitemia verdadera, 421
precauciones especiales, 714
trombocitemia esencial, 423
Analgésicos opioides
débiles, 660-661
dolor crónico relacionado con cáncer, 662
efectos adversos, 667-671
metadona, 662-664, 663*t*, 664*t*
morfina oral, 661-662
opioides débiles, 660-661
otras vías administración, 664-667
otros opioides potentes, 664
pauta terapéutica, selección dosis, 660, 661*t*
preparaciones acción prolongada, 662
tratamiento, inicio, 659-660
Análogo
nucleosídico, 511

pirimidina
purina, 698
somatostatina
dosis y pautas habituales, 820
efectos secundarios, 821
indicaciones principales, 820
mecanismo de acción, 820
precauciones especiales, 821
Anaplasma phagocytophilum, 570
Anastrozol
cáncer de mama, 193, 195
dosis y pautas habituales, 715
efectos secundarios, 715
indicaciones principales, 715
mecanismo de acción, 714
precauciones especiales, 715
Anatomía aerodigestiva, 69, 70*t*
Andrógenos, 700
Anemia
mielofibrosis primaria, 425, 426, 425
mieloma múltiple, 509
síndrome mielodisplásico, 434
Angiogenia, 108
Ann Arbor, estadificación, 465*t*
Ansiedad, 688-691, 689*t*
Antagonistas hormonales, 698-699
descripción general, 699-700
tipos, 700
Antiandrógenos, 700
Antibióticos
dosis, 581-582*t*
tratamiento dirigido, patógenos específicos, 588*t*
uso
empírico, 580, 585-587
profiláctico, 591-593
Anticonvulsivos
dolor neoplásico, 673
inducción del citocromo P-450, 308
Anticuerpos
anti-TGF-β, 39
conjugados, 41-42
con toxinas celulares, 41
monoclonales, 701
no conjugados, 40-41
radioinmunoconjugados, 41-42
Antidepresivos, 685*t*, 686*t*, 687*t*
Antieméticos, 550-552, 552*t*
Antifibrinolíticos, 615
Antígeno carcinoembrionario (CEA), 140
Antimetabolitos
descripción general, 697
tipos, 697
Antineoplásicos, 701
clases, 693-694, 695-696*t*
alquilantes, 694-697
antimetabolitos, 697-698
dirigidos contra dianas moleculares, 700-701
hormonas, antagonistas hormonales, 699-700
clásicos, 2-3
modificación de la dosis, 702-705, 705*t*

productos naturales, 698-699
recomendación de dosis, 702
resistencia, 12-13
ausencia de selectividad, 15
causas
bioquímicas, 13-14
farmacológicas, 14-15
cinética celular, 13
selección de dosis y denominación, 702
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
dolor asociado con cáncer, 658-659, 658*t*
mieloma múltiple, 489
osteosarcoma, 334
Antihistamínicos, 689*t*, 691
Antracenodiona
leucemias agudas, 351, 353
mitoxantrona, 699
Antraciclina, 699
cáncer de mama, 188
leucemia mieloide aguda, 351, 353, 359
tumores de cabeza y cuello, tratamiento, 82-83
Apoptosis, 4
Aprepitant, 553*t*, 554*t*
Arabinósido de citosina, 643
Área de superficie corporal, nomograma
adultos, 843*t*
niños, 844*t*
ARF. *V.* Ablación por radiofrecuencia
Asparaginasa, 599
dosis y pautas habituales, 717
efectos secundarios, 718-719
indicaciones principales, 717
mecanismo de acción, 717
precauciones especiales, 717-718
Aspergillus, especies, 409, 567, 575, 590
Astler-Coller, modificaciones, 138
ATG. *V.* Globulina antitimocítica
ATO. *V.* Trióxido de arsénico
Atorvastatina, 605
Atropina, 559*t*
Autotrasplante
hemocitoblastos
leucemia
linfoblástica aguda, 385, 389
mieloide aguda
adultos, 354
ancianos, 364
asociada con el tratamiento, 365
recidivante, 360
riesgos, 356
promielocítica aguda, 371, 373
médula ósea, 441
Azacitidina
5-Azacitidina, 361
efectos secundarios, 719
indicaciones principales, 719
leucemia mieloide aguda, ancianos, 365
mecanismo de acción, 719
síndrome mielodisplásico, 429, 431, 434
Azitromicina, 531

Azoospermia, 61
Aztreonam, 581*t*, 582

B

BAAF. *V.* Biopsia por aspiración con aguja fina
Babesia microti, 570
Bacilo de Calmette y Guérin (BCG), vacuna, 233, 288
BCG, vacuna. *V.* Bacilo de Calmette y Guérin, vacuna
BEACOPP, pauta para linfoma de Hodgkin, 443*t*, 446-448
BEAM, pauta para linfoma de Hodgkin, 449*t*
Bendamustina
  dosis y pautas habituales, 720
  efectos secundarios, 720-721
  indicación principal, 720
    leucemia linfocítica crónica, 412
    linfoma indolente, 470
    mecanismo de acción, 719-720
Benzodiazepinas
  estados confusionales agudos, 682
  insomnio, 689*t*, 691
Benztropina, estados confusionales agudos, 682
Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), pautas afines (MRC/ECOG), 376-377
Bevacizumab
  cáncer
    colorrectal, 140, 143
    mama, 191-192
    no microcítico de pulmón, 107*t*, 108
    ovario, 216*t*, 217-218
    renal, 254-255
    vías biliares, 166
  dosis y pautas habituales, 721
  efectos secundarios, 722
  glioblastoma recidivante, 301
  indicaciones principales, 721
  mecanismo de acción, 721
  precauciones especiales, 721-72
  tumores carcinoides, 137
Bexaroteno
  cápsulas
    dosis y pautas habituales, 722
    efectos secundarios, 722-724
    indicaciones principales, 722
    linfoma cutáneo de linfocitos T, 473
    mecanismo de acción, 722
    precauciones especiales, 722
  gel
    dosis y pautas habituales, 723
    efectos secundarios, 723
    indicaciones principales, 723
    mecanismo de acción, 723
    precauciones especiales, 723
BHD, síndrome. *V.* Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
Bicalutamida
  dosis y pautas habituales, 724
  efectos secundarios, 725
  indicaciones principales, 724
  mecanismo de acción, 724
  precauciones especiales, 724

Biopsia
médula ósea, linfoma
Hodgkin, 441
no hodgkiniano, 530
por aspiración con aguja fina (BAAF), cáncer
páncreas, 153
tiroideo, 261
Bioquimioterapia, melanoma, 287-288, 287*t*
Birt-Hogg-Dubé (BHD), síndrome, 251
Bisfosfonatos
cáncer de mama, 196
dolor óseo metastásico, 674-675
hipercalcemia, 631-632
metástasis óseas, 635
mieloma múltiple, 498, 507
Bleomicina, 699
cáncer
metástasis origen desconocido, 521
pene, 248
testículo, 246
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 725
efectos secundarios, 726
indicaciones principales, 725
mecanismo de acción, 725
osteosarcoma, 332
precauciones especiales, 725-726
tratamiento
cáncer de cabeza y cuello, 82
derrame pleural, 638-639
tumores de células germinativas del ovario, 224
β-bloqueantes, 274-275
miniTH con acondicionamiento de intensidad reducida, 364-365
Bloqueo, unión ligando-receptor, 21-22
factor de crecimiento endotelial vascular, 25-26
familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, 22-25
receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, 26-27
Bortezomib, 36-37
dosis y pautas habituales, 727
efectos secundarios, 727-728
indicaciones principales, 726
mecanismo de acción, 726
mieloma múltiple, 502-504
precauciones especiales, 727
Broncoscopia
carcinoma esofágico, 122
infección, esputo, 577-578
neumonía, 579
Burkitt, linfoma (LB), 474, 482*t*, 535
Busulfano
dosis y pautas habituales, 728
efectos secundarios, 728-729
indicaciones principales, 728
mecanismo de acción, 728
policitemia verdadera, 421
precauciones especiales, 728
trombocitemia esencial, 423

C

C225. *V.* Cetuximab
Cabazitaxel
  dosis y pautas habituales, 729
  efectos secundarios, 729-730
  indicaciones principales, 729
  mecanismo de acción, 729
  precauciones especiales, 729
CAD. *V.* Citarabina en altas dosis
Calcitonina
  hipercalcemia, 507, 632
    salmón, 632
  mieloma múltiple, 507
Calidad de vida (CDV), 49, 54-55
Cambio subjetivo, 54-55
Camptotecinas, 688-699
Camptotheca accuminata, 699
Cáncer anaplásico tiroideo (CAT), 260
  diagnóstico y estadificación, 262-263
  tratamiento, 262-263, 266-268
Cáncer asociado al virus del papiloma humano (PVH), 537-539
Cáncer bronquioloalveolar, 100
Cáncer colorrectal, 137-138
  antígeno carcinoembrionario, 140
  complicaciones, 146-147
  estadificación, 138-140, 139*t*
  quimioterapia posquirúrgica
    cáncer
      colon, 144-145
      rectal, 145-146
    metástasis hepáticas extirpadas, 145
  seguimiento, 146
  tratamiento, enfermedad avanzada, 140-144
Cáncer de colon, 139*t*, 144-145
Cáncer de conducto anal, 147-148, 539
  enfermedad
    local, 148-149
    metastásica, 149
  estadificación, 148*t*
Cáncer de cuello uterino, 199, 538
  presentación clínica, 200
  diagnóstico, 200-201
  estadificación, 201, 201*t*
  factores pronósticos, 201
  histología, 199
  pruebas de detección, 199-200
  tratamiento
    adenocarcinoma, 204
    cuidados paliativos, 204-205
    displasia, carcinoma *in situ*, 202
    enfermedad avanzada, 203-204
    estadio inicial, 202-203
    nuevos productos biológicos, 204
    quimioterapia
      inducción, 204
      paliativa, 204
Cáncer de vejiga urinaria, 233-238
  abordaje terapéutico, 233-234
  consideraciones generales, 233
  estadificación TNM, 234*t*
  poliquimioterapia, fármacos activos en monoterapia, 237*t*

quimioterapia
complementaria, 236
intravesical, 234-236
sistémica, enfermedad avanzada, 236-238
tratamiento conservador de la vejiga, 236
Cáncer de intestino delgado
adenocarcinomas, 137
estadios TNM, 134, 135*t*, 138*t*
tumor neuroendocrino, 134
síndrome carcinoide, 135-136
tratamiento, 136-137
Cáncer de intestino grueso, 137-138
antígeno carcinoembrionario sérico, 140
complicaciones, 146-147
enfermedad avanzada, tratamiento, 140-143
estadificación, 138-140, 139*t*
quimioterapia
cáncer
colon, 144-145
rectal, 146-147
metástasis hepáticas extirpadas, 145
posquirúrgica
cáncer de colon, 144-145
cáncer rectal, 146-147
metástasis hepáticas resecadas, 146
seguimiento, 146
Cáncer de mama
clasificación TNM, 177-178*t*
epidemiología, factores de riesgo, 172-174
estadificación, 176, 179*t*
evaluación diagnóstica, 176-180
histología, 179-180
prevención, 174
pronóstico, 184, 187*t*
estadio, 184-185
gen Her-2/neu, 185
herramientas en línea, 186
otros factores, 186
perfil génico, 185-186
receptores estrógenos, progesterona, 185
pruebas de detección, 175
síntomas, 175-176
tratamiento
abordaje, 180
citotóxico, 186
cirugía, 182
enfermedad
avanzada, 191-193
estadio inicial, 187-191, 188*t*
respuesta, 186
complicaciones, 195-196
endocrino, 184, 193
enfermedad
avanzada, 194-195
estadio inicial, 193-194
objetivos terapéuticos, 180-181
radioterapia, 182-183
interconsulta con cirujano, 180
sistémico, 183-184
Cáncer de ovario, 210-211

estadificación, 213, 214*t*
factores pronósticos, 212-213
histología, 211
presentación clínica, diagnóstico, 212
pruebas de detección, 211-212
tratamiento
cirugía citorreductora, 213-214
cuidados paliativos, 220
enfermedad
estadios
avanzados, 215, 216*t*
iniciales, 214-215
recidivante, 219
resistente a platino, 220
sensible a platino, 219
estrategias prometedoras, 217
inhibición de PARP, 218-219
mantenimiento, 218
quimioterapia intraperitoneal, 217-218
primera línea basada en platino, 215-216
Cáncer de páncreas (adenocarcinoma pancreático)
epidemiología, 151
estadificación, 153
TNM, 154*t*
etiología, 151-152
evaluación preoperatoria, 154
metástasis, quimioterapia, 157
monoterapia, 157
nuevos fármacos dirigidos, 158
poliquimioterapia, 157-158
recomendaciones actuales, 159
segunda línea, 159
pruebas laboratorio, 152-153
signos, síntomas, 152
tratamiento principal
cirugía, 154
radioterapia, 154
tratamiento mixto, 155-157
Cáncer de pene, 248
Cáncer de piel (no melanoma)
diagnóstico, presentación clínica, 290-292
etiología, epidemiología, 290
Cáncer de próstata, 238-243
ablación androgénica, 240-241
complicaciones del tratamiento, 242-243
consideraciones generales, tratamiento, 239-240
estadificación, 238-239
TNM, 239*t*
evaluación de respuesta, 242
introducción, 238
quimioterapia antineoplásica, 241-242
seguimiento, 243
tratamiento con vacunas, 242
Cáncer endometrial, 205-209
presentación clínica, 205-206
diagnóstico, 206
estadificación, 206, 207*t*
factores pronósticos, 206
histología, 205
pruebas de detección, 205

terapia hormonal, 208
tratamiento
biofármacos novedosos, 209
carcinoma seroso papilar del útero, 209
cirugía, 206-207
quimioterapia, 208-209, 209*t*
radiación, 207-208
seguimiento, 209
Cáncer ginecológico, 199-228
Cáncer medular tiroideo (CMT), 259-260
diagnóstico y estadificación, 262
tratamiento, 266
Cáncer microcítico de pulmón (CMP), 94, 114
estadificación, 114
evaluación anterior al tratamiento, 114
factores pronósticos, 114-115
irradiación craneal profiláctica, 117
quimioterapia, irradiación torácica, 116-117
tratamiento
duración, 116
intensidad de la dosis, 115-116
pautas de poliquimioterapia, 115, 115*t*
segunda línea, 116
Cáncer no microcítico de pulmón (CNMP), 94
enfermedad localmente avanzada, 103
no voluminosa, estadio IIIA, 103-104
voluminosa, estadio
IIIA (N2), sin derrame pleural, 104-106, 105*t*
IIIB, sin derrame pleural, 104-106, 105*t*
estadificación, 96, 97*t*, 98*t*, 99*t*
estadio
I, 100-102, 101*t*
II, 102-103
IV, 106
duración del tratamiento/tratamiento de mantenimiento, 110
inhibición
angiogenia, 108
receptor del factor de crecimiento epidérmico, 108-109
metástasis solitaria, 111
pacientes con mal estado general, 111
pautas no basadas en platino, 110
quimioterapia de elección, 106-108, 107*t*
evaluación anterior al tratamiento, 96-100
histología, 96
quimioterapia de segunda línea, 111-113
Cáncer rectal
estadios TNM, 139*t*
quimiorradioterapia prequirúrgica, 145-146
quimioterapia posquirúrgica, 146
Cáncer renal
consideraciones terapéuticas, 253
epidemiología, 250-251
estadificación, 252-253, 252*t*
factores de riesgo, 251-253*t*
histopatología, 250
manifestaciones clínicas, 251-252
pautas de tratamiento, 254-256
Cáncer testicular (tumores células germinativas), 243-248
complicaciones, tratamiento, 247
estadificación, 244

estrategias terapéuticas
tumores no seminomatosos, 245-246
seminoma, 244
generalidades, 243
histología, 243
pronóstico, 247
tumores de células germinativas del mediastino y otras localizaciones de la línea media, 247-248
quimioterapia, último recurso, 247
Cáncer tiroideo
diferenciado (CTD), 259
diagnóstico y estadificación, 261-263
pronóstico, 260-261
tratamiento
cirugía, 263
radioterapia, 265-266
supresión TSH, 263-264
yodo radiactivo, 264-265
Cáncer, tratamiento. *V.* Tratamiento del cáncer
Cáncer, vacunas. *V.* Tratamiento del cáncer
Cáncer vulvar, 220
estadificación, 221, 222*t*
factores pronósticos, 221
histología, 220
presentación clínica, diagnóstico, 221
pruebas detección, 220-221
tratamiento, estadios
avanzados, 222-223
iniciales, 221-222
Candida, 409
diseminación, 567, 570, 575
tratamiento, 580, 588*t*, 589
Cansancio, 557
Capecitabina
cáncer
colorrectal, 142-143, 145
gástrico, 131-132
mama, 191-192
pancreático, 156, 159
rectal, 146
vías biliares, 166
dosis y pautas habituales, 730
efectos secundarios, 731
indicaciones principales, 730
mecanismo de acción, 730
precauciones especiales, 730-731
Capnocytophaga canimorsus, 570
Carbamazepina
cáncer
cervicouterino, 204
microcítico de pulmón, 115, 115*t*
crisis convulsivas, 307
dolor neoplásico, 673
Carboplatino
cáncer
cabeza y cuello, tratamiento, 81, 84-85
endometrio, 208-209, 209*t*
esófago, 126
metástasis de origen desconocido, 521
ovario, 215-219, 216*t*
pulmón

microcítico, 115, 115*t*
no microcítico, 105, 107*t*, 110
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 731
efectos secundarios, 732
indicaciones principales, 731
linfoma de Hodgkin, 448
mecanismo de acción, 731
melanoma, 286
precauciones especiales, 731-732
protocolo pruebas cutáneas, 547*t*
tumores de células germinativas del ovario, 224
Carcinoma basocelular (CBC), 290
diagnóstico, 290-291
tratamiento
enfermedad metastásica, 292
local, 291-292
Carcinoma broncopulmonar, 94
biología molecular, 94-95
CMP. *V.* Cáncer microcítico de pulmón
CNMP. *V.* Cáncer no microcítico de pulmón
cuidados paliativos
derrames pleurales, 117
factores estimulantes de colonias, 117-118
radioterapia, 117
etiología, 94
pruebas de detección, 95
Carcinoma corticosuprarrenal (CCSR)
anatomía patológica y diagnóstico, 269-270
estadificación y pronóstico, 270
incidencia y etiología, 268
manifestaciones clínicas, 269
tratamiento
cirugía, 270-271
escamoso, 514. *V. también* Carcinomas de cabeza y cuello (CCC)
modalidades alternativas, 273-274
radioterapia, 271
sistémico, 271-273
Carcinoma de células
transición (CCT), 233
Merkel
etiología y epidemiología, 292
presentación clínica, 292
tratamiento, 292-293
Carcinoma de cabeza y cuello (CCC)
anatomía, 69, 70*t*, 71*f*
epidemiología, 69-71
carcinoma
escamoso, factores de riesgo tradicionales, 71
nasofaríngeos, 71-72
orofaríngeos asociados al VIH, 72
estadificación, 73-74, 74*t*, 75*t*
estudio inicial, 73
evaluación del paciente, 74-75
fármacos coincidentes, 76
fecundidad, 76
función
hepática, 76
medular, 75
pulmonar, 75

renal, 75
neuropatía, 76
evolución natural, 76-77
prevención de cáncer secundario, 91
síntomas iniciales, 72-73
tratamiento
complementario
alteraciones metabólicas, 91
disfagia, aspiración, 89-90
linfedema, fibrosis, 90-91
mucositis, 89
nutrición, 87-88, 88*t*
sistemas de apoyo, 87
xerostomía, cuidados bucales, 90
consideraciones generales
carcinomas
escamosos, 77-79
orofaríngeos asociados al VIH, 80
nasofaríngeos, 79
poliquimioterapia
enfermedad metastásica, 83-85, 83*t*
sensibilizador a la radiación, 85-86
tratamiento
inducción, 86-87
posquirúrgico, 86
quimioterapia, actividad de la monoterapia, 80-83, 81*t*
Carcinoma de conductos biliares, 163
epidemiología, 164
evolución natural, 164-165
manifestaciones, 164
patogenia, 164-165
quimioterapia, 165-166
recomendaciones actuales, 166
Carcinoma de tubo digestivo, 120-149
Carcinoma de vesícula biliar, 163
epidemiología, 164
evolución natural, 164-165
manifestaciones, 164
patogenia, 164-165
quimioterapia, 165-166
recomendaciones actuales, 166
Carcinoma escamoso esofágico (CEE), 121
epidemiología, 121
estadios TNM, 123-124*t*
evaluación anterior al tratamiento, 121-122
histología, 515
localizaciones de origen, 515
manifestaciones clínicas, 121-122
pruebas diagnósticas, 518-519
pruebas de seguimiento, 127
quimioterapia prequirúrgica, 124
radioterapia, 124-125
tratamiento, 520
complementario, 127
enfermedad avanzada, 125-127
politerapia, 122
pronóstico, 122
Carcinoma gástrico, 127-134
complicaciones, 134
epidemiología, 127

estadios TNM, 129*t*
manifestaciones clínicas, 127-128
politerapia, 133
pauta posquirúrgica, 133-134
pruebas de seguimiento, 134
quimioterapia posterior a radioterapia, 133
tratamiento, enfermedad
avanzada, 128-132
resistente al tratamiento, 134
pronóstico, 128
Carcinoma hepatocelular (CHC), 166-171
epidemiología, 166-167
estadificación, 168-169
estadios TNM, 169*t*
etiología, 167
evaluación
diagnóstica, pruebas de detección, 168
preoperatoria, 169
factores de riesgo, 167
pruebas analíticas, 168
signos, síntomas, 167
tratamiento
avanzado, 170-171
primario, 169-170
Carcinoma metastásico de origen desconocido, 514
consideraciones generales, 514-516
evaluación diagnóstica
análisis de la muestra de biopsia, 517-518
adenocarcinoma y carcinoma poco diferenciado, 519
carcinoma escamoso, 518-519
evaluación inicial, 516-517
melanoma maligno, 519
perspectivas futuras, 522
tratamiento
adenocarcinoma y carcinoma poco diferenciado, 520-521
carcinoma
escamoso, 520
neuroendocrino, 521
estrategia general, 519
melanoma maligno, 521
Carcinoma nasofaríngeo (CNF)
epidemiología, 69-72
estadificación, 73
evolución natural, 76
tratamiento
consideraciones generales, 79
poliquimioterapia
enfermedad metastásica, 83*t*
tratamiento posquirúrgico, 86
quimioterapia
como radiosensibilizante, 85
respuesta a la monoterapia, 81*t*, 82-83
Carcinoma neuroendocrino, 521
Carcinoma renal
consideraciones terapéuticas, 253
epidemiología, 250-251
estadificación, 252-253, 252*t*
factores de riesgo, 251, 253*t*
histopatología, 250
manifestaciones clínicas, 251-252

pautas de tratamiento, 254-256
Carcinoma tiroideo
cáncer
anaplásico tiroideo, tratamiento
cirugía, 266-267
radioterapia, 267
tratamientos sistémicos, 267-268
diferenciado tiroideo (CPT), 259-260
cirugía, 263
inhibición de TSH, 263-264
tratamiento/s
sistémicos, 266
YRA, 264-266
diagnóstico y estadificación, 261-263, 261*t*
estadificación TNM, 263*t*
etiología y prevención, 259-260
incidencia, 259
pronóstico, 260-261
tipos histológicos, 250-260
Cardiotoxicidad, 58
Carfilzomib, 37
Carmustina
dosis y pautas habituales, 733
efectos secundarios, 733-734
indicaciones principales, 732
mecanismo de acción, 732
precauciones especiales, 733
CAT. *V.* Cáncer anaplásico tiroideo
Catharanthus roseus, 698
CBTRUS. *V.* Central Brain Tumor Registry of the United States
CBV, pauta para linfoma de Hodgkin, 449*t*
CCC. *V.* Carcinoma de cabeza y cuello
CCSR. *V.* Carcinoma corticosuprarrenal
CCT. *V.* Carcinoma de células transición
CD4. *V.* Grupo de diferenciación 4
CEA sérico. *V.* Antígeno carcinoembrionario
CEE. *V.* Carcinoma escamoso esofágico
Células fagocíticas circulantes, 567
Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), 297
Centro de cuidados paliativos, 67-68
Cetuximab
cáncer
cabeza y cuello, tratamiento
actividad como monoterapia, 82, 84
sensibilizador a la radiación, 85
colorrectal, 143
esófago, 126
vulvar, 223
dosis y pautas habituales, 734
efectos secundarios, 734-735
indicaciones principales, 734
mecanismo de acción, 734
precauciones especiales, 734
CHC. *V.* Carcinoma hepatocelular
CHOP, pauta
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 474
no hodgkiniano, ancianos, 487
tratamiento dirigido al fenotipo, 40
Ciclo celular, 5-6, 5*f*

fármacos
específicos, 8, 8*t*
no específicos, 8, 8*t*
Ciclofosfamida
cáncer de mama, 188-191
carcinoma tiroideo y suprarrenal, 275
dosis y pautas habituales, 735
efectos secundarios, 735-736
indicaciones principales, 735
leucemia linfoblástica aguda, 376
recidivante, 359
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475*t*
indolente, 471*t*
macroglobulinemia de Waldenström, 510
mecanismo de acción, 735
melanoma, 287*t*, 294
mieloma múltiple, 503
neoplasia trofoblástica gestacional, 227, 227*t*
osteosarcoma, 332
precauciones especiales, 735
sarcoma
Ewing, 328-330
partes blandas, 317-319, 322
CID. *V.* Coagulación intravascular diseminada
Cimetidina, anafilaxia, 625
Cinética de la célula tumoral y quimioterapia, 4
ciclo celular, 5-6, 5*f*
crecimiento tumoral, 4-5
especificidad de fase de ciclo celular, 6-8, 6*t*, 8*t*
repercusiones del tratamiento, 8-10
Cirugía, 64-65
citorreductora, 213-214
micrográfica Mohs, 291
Cisplatino
cáncer
anal, 149
cervicouterino, 203-205
endometrial, 208-209, 209*t*
metastásico de origen desconocido, 520
ovario, 215-217, 216*t*
pene, 248
pulmón
microcítico, 115, 115*t*
no microcítico, 100, 101*t*, 102-103, 107*t*, 109
testículo, 246-247
tiroideo, 268
vías biliares, 165-166
vulvar, 223
carcinoma
corticosuprarrenal, 273
esófago, 126
gástrico, 128, 130-132
neuroendocrino, 521
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 736
efectos secundarios, 737
indicaciones principales, 736
linfoma de Hodgkin, 448
mecanismo de acción, 735

melanoma, 286
neoplásica trofoblástica gestacional, 227*t*, 228
osteosarcoma, 331-332, 334
poliquimioterapia de cáncer de cabeza y cuello, actividad
enfermedad metastásica, 84-85
monoterapia, 80-81
sensibilizadora radiación, 85
precauciones especiales, 736-737
sarcoma
Ewing, 330
uterino, 210
tumores ováricos de células germinativas, 224
Cistitis hemorrágica
ciclofosfamida, 321, 735
ifosfamida, 778
Citarabina, 7-8
altas dosis (CAD)
leucemias agudas, 352-356, 355*t*
mieloide aguda
ancianos, 363-364
recidivante, 358-360
pautas, 359-360
liposómica, 646
dosis y pautas habituales, 742
efectos secundarios, 742-743
indicaciones principales, 742
infiltrados subaracnoideos malignos, 646
leucemia
linfoblástica aguda, 368*t*, 375-380, 382-383, 386-387, 388*t*
mieloide aguda
adultos, 351-354, 352*t*, 361-362
ancianos, 363-364
recidivante, 357-359
relacionada con tratamiento (LMA-t), 365
mieloide crónica, 404
promielocítica aguda, 368*t*, 369-370
mecanismo de acción, 742
metástasis leptomeníngeas, 306
precauciones especiales, 742
Citocina, inhibición, 572
Citología vaginal, 200
Citomegalovirus (CMV), 409, 590, 593
Citopenias, 510
Citotoxicidad, 10
Cladribina
dosis y pautas habituales, 738
efectos secundarios, 738
indicaciones principales, 738
mecanismo de acción, 737-738
precauciones especiales, 738
tricoleucemia, 415
Clasificación
French-American-British (FAB), 338
Organización Mundial de la Salud (OMS), 338-339
Clofarabina
dosis y pautas habituales, 740
efectos secundarios, 740
indicaciones principales, 740
leucemia
linfoblástica aguda, 388-389

mieloide aguda
ancianos, 365
recidivante, 361
mecanismo de acción, 740
precauciones especiales, 740
Clonazepam, 673
Clonidina, 674
Clorambucilo
dosis y pautas habituales, 741
efectos secundarios, 741
indicaciones principales, 741
leucemia linfocítica crónica, 409-410
macroglobulinemia de Waldenström, 510, 510
mecanismo de acción, 741
precauciones especiales, 741
Cloretazina, 365
Clostridium difficile, 570, 587-588
CMF, pauta para cáncer de mama, 188
CMP. *V.* Cáncer microcítico de pulmón
CMT. *V.* Cáncer medular tiroideo
CMV. *V.* Citomegalovirus
CNF. *V.* Carcinoma nasofaríngeo
CNMP. *V.* Cáncer no microcítico de pulmón
Coagulación intravascular diseminada (CID)
diagnóstico analítico, 597-598, 597*t*
trombosis vascular aislada, 602-603
CODOX-M/IVAC, pauta, 481, 481*t*, 535
Colangiocarcinoma
colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 153
epidemiología, 164
evolución natural, 164-165
patogenia, 164-165
presentación, 164
quimioterapia, 155-156
recomendaciones actuales, 166
Common Toxicity Criteria, 57
Compresión medular
diagnóstico, 618-619
síntomas, signos, 618
tratamiento, 618-619
tumores, 618
Concentraciones séricas, metotrexato, 333
Condrosarcoma, 335
Control anticonceptivo, leucemias agudas, 349
Corticoesteroides, 700
anafilaxia, 625
compresión medular, 619
dolor neoplásico, 673-674
dosis y pautas habituales, 742
edema cerebral, 306-307
efectos secundarios, 742
indicaciones principales, 742
mecanismo de acción, 742
mielofibrosis primaria, 425
precauciones especiales, 742
Cotswold, sistema de estadificación, 438-439, 439*t*
CPT. *V.* Carcinoma tiroideo, cáncer diferenciado tiroideo
CPT-11. *V.* Inhibidor de la topoisomerasa I, irinotecán
Crecimiento tumoral
estadios, fase

latencia, 9
logarítmica, 9
meseta, 9
quimioterapia, eficacia, 9-10
Crisis
dolor, 688
epilépticas
tratamiento, 308*t*
efectos secundarios habituales, 307-308
inducción del citocromo P-450, 308
síntoma inicial, 307
CTLA-4, inhibidores de 37-38
Cuidados paliativos, 67-68
Curvas de supervivencia, 53
CyADIC, pauta para sarcoma
Ewing, 328-329
partes blandas, 317-318

D

Dacarbazina
dosis y pautas habituales, 743
efectos secundarios, 743-744
indicaciones principales, 743
melanoma, 286
osteosarcoma, 334
precauciones especiales, 743
sarcoma
Ewing, 329-330
partes blandas, 317, 322
tumores carcinoides, 137
Dactinomicina, 699
dosis y pautas habituales, 744
efectos secundarios, 744-745
indicaciones principales, 744
mecanismo de acción, 744
neoplasia trofoblástica gestacional, 227
osteosarcoma, 332, 334
precauciones especiales, 744
sarcomas de partes blandas, 319
DA-EPOCH, pauta ajustada a la dosis, linfoma no hodgkiniano asociado al VIH, 531-534, 533*t*
Darbepoetina
dosis y pautas habituales, 745
efectos secundarios, 746
indicaciones principales, 745
mecanismo de acción, 745
precauciones especiales, 745
síndrome mielodisplásico, 431
Dasatinib, 32
dosis y pautas habituales, 746
efectos secundarios, 746-747
indicaciones principales, 746
leucemia mieloide crónica, 401-402
mecanismo de acción, 746
precauciones especiales, 746
Daunorubicina, 699
dosis y pautas habituales, 747
efectos secundarios, 748
indicaciones principales, 747

leucemia
linfoblástica aguda
adultos, 376-379
tratamiento de último recurso, 386
mieloide aguda
adultos, 351-353, 352*t*
ancianos, 362-363
embarazo, 366
promielocítica aguda, 368*t*
liposómica
dosis y pautas habituales, 749
efectos secundarios, 749
indicaciones principales, 749
mecanismo de acción, 748
precauciones especiales, 749
mecanismo de acción, 747
precauciones especiales, 747-748
Decitabina, 429, 432, 434
dosis y pautas habituales, 750
efectos secundarios, 750
indicaciones principales, 750
leucemia mieloide aguda
ancianos, 365
mecanismo de acción, 749-750
recidivante, 361
Deferasirox, 435
Deferoxamina, 434
Degarelix
dosis y pautas habituales, 751
efectos secundarios, 751
indicaciones principales, 750
mecanismo de acción, 750
precauciones especiales, 751
Denileucina diftitox, 42-43
dosis y pautas habituales, 751
efectos secundarios, 751-752
indicaciones principales, 751
linfoma cutáneo de linfocitos T, 473
mecanismo de acción, 751
micosis fungoide, 295
precauciones especiales, 751
Depresión, 683-687, 685*t*, 686*t*, 687*t*
respiratoria y opioides, 669-670
Derivaciones peritoneales-venosas, 643
Derrame
pericárdico, 644
causas, 644
diagnóstico, 644
tratamiento, 644-645
peritoneal
causas, 640-641
diagnóstico, 641
tratamiento, 642-643
pleural
cáncer microcítico de pulmón, 117
causas, 636-637
diagnóstico, 637-638
tratamiento, 638-640
DES. *V.* Dietilestilbestrol
Desmopresina, 615

Destrucción ósea, mieloma múltiple, 508-509
Deterioro inmunitario, 59-60
Dexametasona
  carcinoma gástrico, 128
  edema cerebral sin respuesta al tratamiento, 307
  linfoma difuso de linfocitos B grandes, 475
  melanoma, 288
  mieloma múltiple, 499-500
Dexrazoxano
  dosis y pautas habituales, 752
  efectos secundarios, 752-753
  indicación principal, 752
  mecanismo de acción, 752
DHAP, pauta para linfoma no hodgkiniano, 483*t*
Diagnóstico
  anatómico y patológico, 45-46
  clínico, 46
  tratamiento, sin diagnóstico anatómico y patológico, 46-47
Diarrea, 557-558, 559*t*, 587-588
Dietilestilbestrol, 241
Difenhidramina
  anafilaxia, 625
  estados confusionales agudos, 682
Disfagia, aspiración, 89-90
Disfunción renal
  leucemia mieloide aguda, 354
  mieloma múltiple, 508
  pautas, consolidación con citarabina en altas dosis, 355*t*
Ditosilato de lapatinib, 29-30
  cáncer de mama, 192
  dosis y pautas habituales, 786
  efectos secundarios, 786
  indicaciones principales, 786
  mecanismo de acción, 785
  precauciones especiales, 786
Diuresis, solución salina, hipercalciemia, 630-631
Diuréticos osmóticos, edema cerebral, 307
Docetaxel
  cáncer
    cabeza y cuello
      tratamiento, 81, 84-85
    gástrico, 130, 132
    mama, 190-191
    no microcítico de pulmón, 107*t*, 110-111
    ovario, 219
    próstata, 242
  dosis y pautas habituales, 753
  efectos secundarios, 753-754
  indicaciones principales, 753
  mecanismo de acción, 753
  precauciones especiales, 753
  sarcomas de partes blandas, 320, 322
Dolasetrón, estados confusionales agudos, 682
Dolor, 649
  etiología, 650-651
  evaluación, 651-655
  expresión, 650
  fármacos secundarios, 671-674
  gravedad, 651-653
  neuropático, 650

nociceptivo, 650
óseo metastásico, 674-675
percepción, 650
prevalencia, gravedad y riesgo, 649-650
procedimientos y tratamientos secundarios, 675-676
tratamiento, 651-655
analgésicos opioides, 659-671, 661*t*, 663*t*, 664*t*
antiinflamatorios no esteroideos, 658-659, 658*t*
aspectos generales, 655-658, 656-657*t*
Doxiciclina, tratamiento del derrame pleural, 638, 640
Doxorubicina, 699
afectación cardíaca, 321
cáncer
corticosuprarrenal, 273
endometrial, 208-209, 209*t*
gástrico, 128
mama, 188-191
tiroideo, 267-268
derrames peritoneales, 643
efectos secundarios, 755
indicaciones principales, 754
leucemia linfoblástica aguda, 378, 380, 386
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475*t*
Hodgkin, 448
primario de cavidades, 529-530
liposómica
dosis y pautas habituales, 756
efectos secundarios, 756-757
indicaciones principales, 756
mecanismo de acción, 756
mieloma múltiple, 504
pegilada, 504
precauciones especiales, 756
mecanismo de acción, 754
micosis fungoide, 294
mieloma múltiple, 504
osteosarcoma, 331-332
precauciones especiales, 754-755
sarcoma
Ewing, 328-329
partes blandas, 317-319, 322
tumores neuroendocrinos pancreáticos, 162
Dukes, sistema de estadificación, 138
Duloxetina, dolor neoplásico, 672-673
Duplicación interna en tándem (ITD), 341

E

Early Lung Cancer Action Project, 95
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
cáncer renal, 252-253
melanoma, 283
World Health Organization (WHO)/Zubrod Performance Status Scale, 49, 49*t*
Ecoendoscopia esofágica (EEE)
cáncer de páncreas, 153
carcinoma de esófago, 122
Edema cerebral
evaluación clínica, 620-621

tratamiento, 306-307, 621-622
sin respuesta, 307
EE. *V.* Enfermedad estable
Efectos secundarios
aparato locomotor, 61
factores que afectan, 55
fármacos, ensayos clínicos, 56
inmediatos habituales, 56
identificación, evaluación, 57
tratamiento agudo, 57-58
quimioterapia
síndrome de liberación citocinas, 546-550
y tratamiento dirigido contra dianas moleculares
anafilaxia, 546-550
cansancio, 557
complicaciones bucales, 555-557
diarrea, 557-558, 559*t*
eritrodisestesia palmoplantar, 562-564, 563*t*
estado nutricional alterado, 560-561
estreñimiento, 558-559
extravasación, 544-546, 545*t*
hipersensibilidad, 546-550, 548*t*
náuseas y vómitos, 550-555, 551*t*, 52-553*t*, 554*t*
neurotoxicidad, 561-562
pruebas cutáneas, carboplatino, 547*t*
reacciones
cutáneas, 564-565
infusión, 546-550, 549*t*
selectivos, 56-57
EGFR. *V.* Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EGFR ITC. *V.* Inhibidor de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico
Ehrlichia chaffeensis, 570
EICH. *V.* Enfermedad injerto contra huésped
EMA-CO, pauta para neoplasia trofoblástica gestacional, 227*t*, 228
EMA-EP, pauta para neoplasia trofoblástica gestacional, 227*t*
Embarazo, leucemia mieloide aguda, 366
Embolización arterial, 273-274
Endocarditis trombótica no bacteriana, 598
Enfermedad
Castleman multicéntrica asociada a VHSK (ECM-HVSK), 528-529
estable (EE), 52
evaluable, 53-54
injerto contra huésped (EICH), 347-348, 604
metastásica
ablación androgénica, 240-241
complicaciones del tratamiento, 242-243
evaluación de respuesta, 242
quimioterapia antineoplásica, 241-242
seguimiento, 243
tratamiento con vacunas, 242
progresiva (EP), 52
resecable, 153
residual mínima (ERM), 344, 381
reflujo gastroesofágico (ERGE), 121
Ensayo clínico MAGIC, 133
Enterobacteriaceae, 576
Enterococcus, 588*t*, 589
Enterococos resistentes a vancomicina (ERV), 587
Enzimas, 699
EP. *V.* Enfermedad progresiva

Epinefrina, anafilaxia, 625
Epirubicina, 699
  cáncer de mama, 190
  carcinoma gástrico, 128, 130-131
  dosis y pautas habituales, 757
  efectos secundarios, 757-758
  indicaciones principales, 757
  mecanismo de acción, 757
  precauciones especiales, 757
EPOCH, pauta para linfoma difuso de linfocitos B grandes, 475
Epoetina
  dosis y pautas habituales, 758
  efectos secundarios, 759
  indicaciones principales, 758
  mecanismo de acción, 758
  precauciones especiales, 758-759
EPP. *V.* Eritrodisestesia palmoplantar
Epratuzumab, 41
ERGE. *V.* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Eribulina, efectos secundarios, 760
  indicaciones principales, 759
  mecanismo de acción, 759
  mesilato, dosis y pautas habituales, 759
  precauciones especiales, 759-760
Eritrodisestesia palmoplantar (EPP), 562-564, 563*t*
Eritropoyetina
  mielofibrosis primaria, 425
  síndrome mielodisplásico, 430-431
Erlotinib, 27-28
  cáncer
    no microcítico de pulmón, 112, 112-113
    pancreático, 159
    vulvar, 223
  dosis y pautas habituales, 760
  efectos secundarios, 761
  indicaciones principales, 760
  mecanismo de acción, 760
  precauciones especiales, 760-761
ERM. *V.* Enfermedad residual mínima
Escala de Karnofsky, 48, 48*t*
Escherichia coli, 570
ESHAP, pauta para linfoma
  Hodgkin, 448
  no hodgkiniano, 483*t*
Esofagitis de Barrett, 121
Especificidad de fase de ciclo celular, 6-8, 6*t*, 8*t*
Esplenectomía, mielofibrosis primaria, 425
Esplenomegalia, 425-426
Estadificación
  Ann Arbor, 465*t*
    pruebas de diagnóstico por imagen, 463-464, 464*t*
    TEP/TC, 464-465
  criterios, sistema, 47
  decisiones terapéuticas, 47-48
Estado general
  calidad de vida, 49
  tipos de escalas, 48-49, 48*t*, 49*t*
  tratamiento, 49
Estados confusionales agudos
  abordaje terapéutico, 679-683, 681*t*

etiologías, 679
normas, 678
Estomatitis, 555-556
Estreñimiento, 558-559, 669
Estreptozocina
carcinoma
corticosuprarrenal (CCSR), 273
tiroideo y suprarrenal, 275
dosis y pautas habituales, 761
efectos secundarios, 761
indicaciones principales, 761
mecanismo de acción, 761
precauciones especiales, 761
tumores
carcinoides, 136
neuroendocrinos pancreáticos, 162
Estrógenos, 700
cáncer próstata, 241
tromboembolia en el cáncer, 600
Etopósido
cáncer
corticosuprarrenal, 273
gástrico, 128
metástasis de origen desconocido, 520-521
microcítico de pulmón, 115*t*
neuroendocrino, 521
ovarios, 216*t*
testículos, 246
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 763
EEE. *V.* Ecoendoscopia esofágica
efectos secundarios, 763
indicaciones principales, 762-763
leucemia/s
agudas, 353
mieloide aguda recidivante, 358-360
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475*t*
Hodgkin, 448, 449*t*
mecanismo de acción, 762
neoplasia trofoblástica gestacional, 227, 227*t*
precauciones especiales, 763
sarcoma
Ewing, 329-330
Kaposi, 528
tumores ováricos de células germinativas, 224
Everolimús, 34
cáncer renal, 255
dosis y pautas habituales, 763
efectos secundarios, 763-764
indicaciones principales, 763
mecanismo de acción, 763
precauciones especiales, 763
Exemestano
cáncer de mama, 193, 195
dosis y pautas habituales, 765
efectos secundarios, 765
indicaciones principales, 765
mecanismo de acción, 765
precauciones especiales, 765

EXTREME, estudio clínico, 83

F

FAB, clasificación. *V.* Clasificación French-American-British
Factor
  crecimiento
    endotelial vascular (VEGF), 25-26, 162-163, 250, 259
    insulinoide (IGF), 26
  coagulación
    hemorragia
      concentrados de factor IX, 613
      factor antihemofílico crioprecipitado, 613
      plasma, 612
        fresco congelado, 612
Fanconi, síndrome, 334
Fármacos
  complementarios, 671-674
  coincidentes, 76
  dirigidos contra dianas moleculares
    anticuerpos monoclonales, 701
    descripción general, 700-701
    inhibidores tirosina cinasa y múltiples cinasas, 701
    modificación de dosis, 702-705, 705*t*
    otros fármacos, 701
    recomendación de dosis, 702
    selección de dosis y denominación, 702
    toxicidad farmacológica, 702
  específicos de fase, 6, 6*t*
    citarabina, 7-8
    repercusiones, 6-7
  hipometilantes
    leucemia mieloide aguda recidivante, 361
    mielofibrosis primaria, 426
  mielosupresores, 420-421
  sin especificidad de fase, 8
Fase
  acelerada leucemia mieloide crónica, 397, 397*t*
  blástica, 395, 397-398, 397*t*
  crónica, 395, 397
FDA. *V.* Food and Drug Administration
FDG-TEP. *V.* Tomografía por emisión de positrones marcada con fluorodesoxiglucosa
FEC, pauta para cáncer de mama, 190
Fecundidad
  cáncer de cabeza y cuello, 76
  leucemias agudas, 349
Fenacetina, 251
Fenazopiridina, 146-147
Fenitoína
  crisis epilépticas, 307
  dolor relacionado con cáncer, 673
Fenobarbital, 308, 308*t*
Fenoxibenzamina, 274
Feocromocitoma
  descripción y diagnóstico, 274
  tratamiento, 275
α-fetoproteína (AFP), 224
Fibrina, pegamento, 615
Fibrosis, cáncer de cabeza y cuello, 90-91

Fiebre, 348, 580-584
Filgrastim
  carcinoma microcítico de pulmón, 118
  dosis y pautas habituales, 766
  efectos secundarios, 766
  indicaciones principales, 766
  linfoma de Hodgkin, 450
  mecanismo de acción, 766
  precauciones especiales, 766
  sarcoma
    Ewing, 328
    partes blandas, 318, 320
  síndrome mielodisplásico, 431
FISH, análisis. *V.* Hibridación *in situ* por fluorescencia
Flavopiridol
  dosis y pautas habituales, 765-766
  efectos secundarios, 766
  indicaciones principales, 765
  leucemia linfocítica crónica, 413
  mecanismo de acción, 765
  precauciones especiales, 766
Flebotomía, 419-420
FLIPI. *V. Follicular Lymphoma International Prognostic Index*
FLO, pauta para cáncer colorrectal, 145
Floxuridina, derrames peritoneales, 643
FLT-3 ITD, gen, 341-342
Fludarabina
  dosis y pautas habituales, 767
  efectos secundarios, 768
  indicación principal, 767
  leucemia
    linfocítica crónica, 409-410
    mieloide aguda recidivante, 358-359
  macroglobulinemia de Waldenström, 511
  mecanismo de acción, 767
  micosis fungoide, 294
  precauciones especiales, 768
Fluoroquinolonas, 592
Fluorouracilo, 188
  cáncer
    anal, 148-149
    colorrectal, 141-143, 145
    cutáneo (no melanoma), 291
    esofágico, 125-126
    mama, 190-191
    rectal, 145-146
    vías biliares, 165-166
  derrames
    pericárdicos, 645
    peritoneales, 643
  dosis y pautas habituales, 769
  indicaciones principales, 769
  mecanismo de acción, 768
  poliquimioterapia, cáncer de cabeza y cuello
    actividad de la monoterapia, 82
    enfermedad metastásica, 83-85
    sensibilizador para la radiación, 85-86
  precauciones especiales, 769-770
  tratamiento derrame pleural, 640
  tumores carcinoides, 136

tumores neuroendocrinos pancreáticos, FLAG-IDA, pauta para leucemia mieloide aguda, 162
Flutamida
dosis y pautas habituales, 769
efectos secundarios, 769
indicaciones principales, 769
mecanismo de acción, 769
Foley, sonda, 587
FOLFIRI, pauta para cáncer colorrectal, 142-143
FOLFOX4, pauta para cáncer colorrectal, 142, 145
FOLFOXIRI, pauta para cáncer colorrectal, 143
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), 468-469, 469*t*
Food and Drug Administration (FDA), 16
Fosfato oral, complementos, 632
Fósforo radiactivo, 420-421
fármacos alquilantes, 423
Fuhrman Nuclear Grade, 250
Fulvestrant
cáncer de mama, 195
dosis y pautas habituales, 770
efectos secundarios, 770
indicaciones principales, 770
mecanismo de acción, 769
precauciones especiales, 770
Función
hepática, cáncer de cabeza y cuello, 76
médula ósea, cáncer de cabeza y cuello, 75
pulmonar, cáncer
cabeza y cuello, 75
no microcítico de pulmón, 99-100

G

Gabapentina
ansiedad, 688
dolor neoplásico, 673
insomnio, 692
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 491-493
GDC-0941, inhibidor, 35
Gefitinib, 28
carcinoma no microcítico de pulmón, 109, 112
dosis y pautas habituales, 770
efectos secundarios, 771
indicaciones principales, 770
mecanismo de acción, 770
precauciones especiales, 770
Gemcitabina
cáncer
cervicouterino, 204
mama, 192
metastásico de origen desconocido, 521
ovarios, 216*t*
pancreático, 156-159
vías biliares, 165-166
carcinoma microcítico de pulmón, 107*t*, 110
dosis y pautas habituales, 771
efectos secundarios, 772
indicaciones principales, 771
linfoma de Hodgkin, 448
mecanismo de acción, 771

micosis fungoide, 295
precauciones especiales, 771
sarcomas
partes blandas, 317, 320, 322
uterinos, 210
tratamiento cáncer de cabeza y cuello, 82
Gem-Tax, pauta para sarcomas de partes blandas, 320, 322
Gemtuzumab ozogamicina (GO), 41
dosis y pautas habituales, 772
efectos secundarios, 773
indicaciones principales, 772
leucemia mieloide aguda, ancianos, 364
mecanismo de acción, 772
precauciones especiales, 772-773
Gen de Von Hippel-Lindau (VHL), 250
Gestágenos, 700
dosis y pautas habituales, 813
efectos secundarios, 814
indicaciones principales, 813
mecanismo de acción, 813
precauciones especiales, 814
Gliomas, 297
astrocitoma, grados
I y II, 298
III y IV, 298-299
pautas
glioblastoma recidivante, 301
malignos de nuevo diagnóstico, 300-301
quimioterapia, 299-300
Globulina antitimocítica (ATG), 430, 433-434
Glucocorticoides, hipercalcemia, 632
Glucoproteína P, 14
GMSI. *V.* Gammapatía monoclonal de significado incierto
GO. *V.* Gemtuzumab ozogamicina
Gonadotropina
coriónica humana (hCG), 224, 243
coriónica humana β (hCG-β), 348
Granisetrón, 682
Granulocitopenia, 321
Grupo de diferenciación 4 (CD4), 571-572
GSK2141795, inhibidor, 35

H

Haemophilus influenzae, 409, 567, 570
Haloperidol, 680-681
hCG. *V.* Gonadotropina coriónica humana
Hematotoxicidad, modificación de la dosis, 704
Hemoderivados, 347-348
leucocitorreducidos, 613-614
seronegativos para citomegalovirus, 614
Hemograma completo, 233
Hemorragia
alteraciones de la hemostasia, 603-605
invasión tumoral, 603
pruebas de detección, 606-608
síndrome mielodisplásico, 435
Heparina
bajo peso molecular, bajas dosis (HBPM), 599

trombosis vascular aislada, 601-602
Hepatotoxicidad, 321
Her-2/neu, gen, cáncer de mama, 185
HFM. *V.* Histiocitoma fibroso maligno
Hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), análisis, 396
Hidroxicarbamida, 399-400, 774
Hidroxiurea
carcinoma gástrico, 128
dosis y pautas habituales, 775
efectos secundarios, 775
indicaciones principales, 774
mecanismo de acción, 774
policitemia verdadera, 421
precauciones especiales, 420
quimioterapia como radiosensibilizante, cáncer de cabeza y cuello, 85-86
Hipercalcemia
datos analíticos, 629-630
mediadores humorales, 629
mieloma múltiple, 507
rehidratación, 630
signos, síntomas, 629-630
tratamiento, 629-632
tumores asociados, 629
Hiperfosfatemia, 346
Hiperleucocitosis, 345-346
Hiperpotasemia
leucemias agudas, 346
síndrome de lisis tumoral, 628
Hiperuricemia
leucemias agudas, 346-347
nefropatía por ácido úrico, 346
síndrome de lisis tumoral, 627
Hiperviscosidad, 508
Hipnóticos no benzodiazepínicos, 689*t*, 691
Hipocalcemia
leucemias agudas, 346
osteosarcoma, 334
Hipogammaglobulinemia, 409
Hipotensión, 683
Hipoxia, 689-690
Histiocitoma fibroso maligno (HFM), 310-311, 335
HLA, tipificación, leucemias agudas, 348
Hormona/s, 698-699
descripción general, 699-700
hipotalámicas, análogos, 700
liberadora de gonadotropinas (gonadoliberina), análogos
dosis y pautas habituales, 776
efectos secundarios, 776
indicaciones principales, 775
mecanismo de acción, 775
precauciones especiales, 776
tipos, 700

I

Ibritumomab tiuxetán, 41-42
dosis y pautas habituales, 776
efectos secundarios, 776
indicaciones principales, 775

linfoma
escasa malignidad, 471
no hodgkiniano, 485
mecanismo de acción, 775
precauciones especiales, 776
IC. *V.* Inmunidad celular
Idarubicina, 699
dosis y pautas habituales, 777
efectos secundarios, 778
indicaciones principales, 777-778
leucemia
linfoblástica aguda, 387
mieloide aguda
adulto, 351, 352*t*
anciano, 363
embarazo, 366
recidivante, 358-360
promielocítica aguda, 368*t*, 369
mecanismo de acción, 778
precauciones especiales, 778
Ifosfamida
cáncer
cuello uterino, 204
testículo, 247
dosis y pautas habituales, 777-778
efectos secundarios, 778
indicaciones principales, 777
linfoma de Hodgkin, 448
mecanismo de acción, 777
osteosarcoma, 332-334
precauciones especiales, 778
sarcoma
Ewing, 328-330
partes blandas, 317, 322
uterino, 210
tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, 82, 85
IGF. *V.* Factor de crecimiento insulinoide
IGF1R. *V.* Receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1
IGFR. *V.* Receptor del factor crecimiento insulinoide
IMAO. *V.* Inhibidores de la monoaminooxidasa
Imatinib, 399-401, 400*t*
mesilato de imatinib, 31
dosis y pautas habituales, 779
efectos secundarios, 779-780
indicaciones principales, 779
mecanismo de acción, 779
precauciones especiales, 779
tumores estroma o células granulosa, 225
Imipramina, 672
Indicación principal, 840
Índice
fosfatasa alcalina leucocítica (LAP), 395-396
Pronóstico Internacional (IPI), 465-466, 466*t*
INF. *V.* Interferón
Infecciones
bucales, secundarias, 556-557
etiología, 556-570, 568-569*t*
evaluación clínica, 572-577, 574-575*t*
historia clínica de paciente, 571-572
leucemia/s

agudas, 348
linfocítica crónica, 409
mieloma múltiple, 507
nosocomiales, 584-588
procedimientos diagnósticos traumáticos, 579
profilaxis, 591-594
pruebas
diagnóstico por imagen, 578-579
microbiológicas, 577-578
receptores TH, 590-591
síndrome mielodisplásico, 435
tratamiento, 579-590, 581, 582*t*
Infiltrados subaracnoideos malignos
causas, 645
complicaciones, 647
diagnóstico, 645-646
tratamiento, 646-647
respuesta, 647
Inhibición
insulina, 161
menstruación, leucemias agudas, 348-349
PARP, cáncer de ovario, 218-219
sistema inmunitario celular, 571-572
Inhibidor
aromatasa, 700
AZD8055, 35
corticosuprarrenal, 271-272
JAK2, 426
mitótico, 698
monoaminooxidasa (IMAO), 687
múltiples cinasas, 701
PARP1
dosis y pautas habituales, 801
efectos secundarios, 801
indicaciones principales, 801
mecanismo de acción, 801
PD1, 38-39
precauciones especiales, 801
vía de la PI3K/Akt/mTOR, 34-36
tirosina cinasa (ITC), 108-109, 285-286
factor de crecimiento epidérmico, 22, 564
cáncer pulmón, 94-95, 108-109
HER2, tratamiento dirigido a erbB2, 24-25
tratamiento dirigido a EGFR1, 22-24
topoisomerasa I, irinotecán (CPT-11), 308
XL147, 35
XL765, 35
Inmunidad celular (IC), 566-567
Inmunoglobulinas circulantes, 566-567
Inmunomoduladores, 426
específicos, 37
anticuerpos anti-TGF-b, 39
inhibidores
CTLA-4, 37-38
PD1, 38-39
inespecíficos, 39
Inmunoterapia
cáncer renal, 254
síndrome mielodisplásico, 433-434
Inmunotoxinas, 42-43

Insomnio, 691-692
Insuficiencia
  gonadal, disfunción, 61
  renal, sarcomas de partes blandas, 321
  respiratoria
    causas, 626
    prevención, 626-627
    tratamiento, 626
Insulinomas, 160
Interferón (IFN)
  cáncer renal, 254
  melanoma, 284-285
  tumores carcinoides, 137
  pegilado, 283
Interferón α
  derrames peritoneales, 643
  dosis y pautas habituales, 780-781
  efectos secundarios, 781-782
  indicaciones principales, 780
  leucemia mieloide crónica, 404
  linfoma escasa malignidad, 472
  mecanismo de acción, 780
  policitemia verdadera, 420-421
  precauciones especiales, 781
  sarcoma de Kaposi, 528
  tratamiento derrame peritoneal, 640
  trombocitemia esencial, 423
Interleucina 2
  cáncer renal, 254
  dosis y pautas habituales, 706-707
  efectos secundarios, 707-708
  indicaciones principales, 706
  mecanismo de acción, 706
  precauciones especiales, 707
  profilaxis, toxicidad aguda, 708
Interleucina 11. *V.* Oprelvekina
International
  Prognostic Score (IPS), 439
  Union against Cancer (UICC), 311
  Workshop on CLL (IWCLL), 409
Ipilimumab, 37-38, 285
  dosis y pautas habituales, 782
  efectos secundarios, 782-783
  indicaciones principales, 782
  mecanismo de acción, 782
  precauciones especiales, 782
IPS. *V.* International Prognostic Score
Irinotecán
  cáncer
    colorrectal, 142-144
    rectal, 147
  carcinoma
    esofágico, 126
    gástrico, 128, 132
  dosis y pautas habituales, 783
  efectos secundarios, 784
  indicaciones principales, 783
  mecanismo de acción, 783
  precauciones especiales, 783-784
  sarcoma de Ewing, 330

Irradiación craneal profiláctica, 117
ITC. *V.* Inhibidores de la tirosina cinasa
ITD. *V.* Duplicación interna en tándem
IWCLL. *V.* International Workshop on CLL
Ixabepilona
  cáncer de mama, 191
  dosis y pautas habituales, 785
  efectos secundarios, 785
  indicaciones principales, 784
  mecanismo de acción, 784
  precauciones especiales, 785

K

Klebsiella pneumoniae, 570

L

Lactato deshidrogenasa (LDH), 353
LAI. *V.* Leucemia aguda indiferenciada
LALG. *V.* Linfoma anaplásico de linfocitos grandes
Lamotrigina
  antiepilépticos, 308*t*
  dolor relacionado con cáncer, 673
Laparoscopia, carcinoma
  esofágico, 122
  gástrico, 128
LB. *V.* Linfoma de Burkitt
LCM. *V.* Linfoma de células del manto
LDH. *V.* Lactato deshidrogenasa
LDLBG. *V.* Linfoma difuso de linfocitos B grandes
Lenalidomida, 39
  dosis y pautas habituales, 787
  efectos secundarios, 787
  indicaciones principales, 786
  leucemia linfocítica crónica, 412-413
  mecanismo de acción, 786
  mielofibrosis primaria, 425
  mieloma múltiple, 500-501, 503-506
  precauciones especiales, 787
Lesiones, melanoma, 278-279
Letrozol
  cáncer de mama, 193-195
  dosis y pautas habituales, 788
  efectos secundarios, 788
  indicaciones principales, 788
  mecanismo de acción, 787-788
  precauciones especiales, 788
Leucemia
  aguda, 337-394
    características generales
      clínicas, datos analíticos, 339*t*
      epidemiología, 337
      etiología, factores de riesgo, 337-338
    coagulopatía, 347, 367, 367*t*
    estirpe ambigua, 344-345
    indiferenciada (LAI), 345
    soporte inicial
      acceso vascular, 348

control de natalidad, fecundidad, 349
corrección de coagulopatía, 347
fiebre, infección, 348
hidratación, desequilibrio electrolítico, 346
hiperleucocitosis, leucostasia, leucocitoaféresis, 345-346
inhibición de la menstruación, 348-349
prevención de nefropatía por ácido úrico, 346-347
soporte con hemoderivados, 347-348
tipificación HLA, 348
tratamiento
definición de respuesta, 350-351
objetivo, 349
quimioterapia
inducción, 349-350
tras la remisión, 350
linfoblástica aguda (LLA)
ancianos, afectación del SNC, 383-384
clasificación, 343, 343*t*
clínica, datos analíticos, 339*t*
epidemiología, 337
etiología, factores de riesgo, 337-338
factores pronósticos, 344
inmunofenotipos, 343*t*
nueva, estrategias de investigación, tratamiento, 388-389, 389*t*
Ph1+, tratamiento
generalidades, 385-386
recomendaciones, 386
trasplante de hemocitoblastos, 389-391
tratamiento
adulto, 374
afectación del SNC, 381-383
consolidación (intensificación), 375
enfermedad residual mínima (ERM), 381
inducción, 374-375
linfocitos
B maduros (Burkitt), 380-381
pre-B, T, 375-380
mantenimiento, 375
como último recurso, 386-387
linfocítica crónica (LLC), 394, 405, 468
complicaciones
autoinmunidad, 408
infecciones recidivantes, 409
neoplasias malignas, 408
diagnóstico y estadificación, 405-408, 407*t*
tratamiento, 409
basado en anticuerpos monoclonales, 410-412, 413*t*
bendamustina, 412
evaluación de la respuesta, 413*t*, 414
inicial, 409-410
otros fármacos, 412-413
trasplante de hemocitoblastos, 413-414
mieloide aguda (LMA), 60
ancianos, 361-364
gemtuzumab ozogamicina, 364
generalidades, 361-362
tratamiento
inducción, 362-363
tras la remisión, 363-364
clasificación, 338-341, 340*t*

clínica, datos analíticos, 339*t*
durante el embarazo, 365
efectos secundarios habituales de la citarabina en altas dosis, 354
enfermedad residual, 353-354
epidemiología, 337
etiología, factores de riesgo, 337-338
factores pronósticos, 341, 342*t*
generalidades relacionadas con el tratamiento, 365
intensificación de la dosis de citarabina, 352-353
mieloma, 509
pautas, 353
primaria resistente al tratamiento, 357
recidivante, 357-361, 358*t*
factores pronósticos, 357
intervenciones
estrategias en fase investigación, nuevos fármacos, 360-361
pautas sin citarabina en altas dosis, 360
profilaxis SNC, 361
quimioterapia habitual, 357-360
relacionada con tratamiento (LMA-t), 365
riesgo
favorable, tratamiento tras la remisión, 355-356
intermedio, tratamiento tras la remisión, 356
tratamiento
adulto, 351
efectos secundarios habituales de la citarabina en altas dosis, 354
enfermedad residual, 354
primaria que no responde, 357
recidivante, 357-361, 358*t*
inducción, 351-352, 352*t*
tras la remisión, 354-357, 355*t*
mieloide crónica (LMC), 395
clasificación, fase
acelerada, 397, 397*t*
blástica, 397-398, 397*t*
crónica, 397
diagnóstico, 395-396
pronóstico, 398
tratamiento, 398-399
alotrasplante de hemocitoblastos, 402-404, 403*t*
conclusión, 405
dasatinib, 401-402
fase avanzada, 404-405
imatinib, 399-401, 400*t*
interferón α, citarabina, 404
nilotinib, 402
prolinfocítica (LPL), 406, 414
promielocítica aguda (LPA), 366
acceso vascular, 348
alteraciones citogenéticas, factores pronósticos, 366, 366*t*
clínica, datos analíticos, 399*t*
coagulopatía, 347, 367, 367*t*
epidemiología, 337
quimioterapia tras la remisión, 350
recidivante, 372
gemtuzumab ozogamicina, 372-373
trasplante de hemocitoblastos, 373, 373*t*
trióxido de arsénico, 37,
síndrome de diferenciación, leucemia promielocítica aguda, 371-372
tratamiento, 367, 368-369*t*

consolidación, 370-371
inducción, 367-369
mantenimiento, 371
trasplante de hemocitoblastos, 371
Leucocitaféresis, 345-346
Leucostasis, 345-346
Levetiracetam, crisis epilépticas, 307
LHELT. *V.* Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T
LHRH. *V.* Luliberina
Lidocaína, 644-645
Linfadenectomía retroperitoneal (LRP), 245
Linfedema, fibrosis, 90-91
Linfocito citolítico natural (NK), 452
Linfoma
anaplásico de linfocitos grandes (LALG), 480
Burkitt (LB), 474, 482*t*, 535
células del manto (LCM), 477, 478*t*, 479*t*
cutáneo de linfocitos T (LCLT; micosis fungoides), 472, 472*t*
difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), 472-473, 475*t*, 476-477
escasa malignidad. *V.* Linfoma no hodgkiniano (LNH), escasa malignidad
folicular (LF), 467
anatomía patológica, 467
sistemas de puntuación para el pronóstico, 467-468, 468*t*
hepatoesplénico de linfocitos T (LHELT), 455
Hodgkin (LH) 60, 437
diagnóstico, anatomía patológica, 438
estadificación
pruebas, 439-441
puntuación pronóstica, linfoma de Hodgkin avanzado, 439
seguimiento, 449-450
sistema Cotswold, 438-439, 439*t*
tratamiento, 441-442, 441*t*
ABVD, 446-448
estadios, 443-445
quimioterapia, 443*t*, 445-446
radioterapia, 442-443, 442*t*
síntomas, 450
último recurso, 447-448, 448*t*
nodular con predominio linfocítico (LHPLN), 438
linfoblástico (LLB), 480
linfocítico pequeño (LLP), 405-406, 468
linfocitos T, 479-480
asociado a enteropatía (LLTAE), 455
MALT, 471
no hodgkiniano (LNH), 60, 451-452
alto grado
LB, 480-481, 481*t*
LL, 480
profilaxis lisis tumoral, 481
clasificación anatomopatológica, 455-459, 457*t*, 458*t*, 459*t*, 460*t*, 461-462*t*
epidemiología, 452-453, 453*t*
escasa malignidad, 466-467
linfoma folicular
anatomía patológica, 467
sistemas puntuación pronóstica, 467-468, 468*t*
principios tratamiento primera línea, 469-471, 470*t*
tratamiento mantenimiento, 471
estadificación, pronóstico
biomarcadores funcionales, 466
diagnóstico, 459-460

IPI, 465, 465*t*
PEG, marcador pronóstico, 465-466
sistema estadificación Ann Arbor, 460-463, 463*t*, 464*t*
factores de riesgo, 453-455, 453*t*, 454*t*, 455*t*
grado intermedio
linfoma difuso de linfocitos B grandes, 472-473, 476-477
profilaxis SNC, 476
infección por VIH, 530-536, 532*t*, 533*t*
leucemia mieloide crónica, 477, 478*t*, 479*t*
linfoma
extraganglionar de linfocitos T, 479-480
primario mediastínico de linfocitos B, 476
testicular primario, 477-478
radioterapia, 484-485
recidiva, tratamiento
alotrasplante, 483
fármacos dirigidos/nuevos, 483-484
quimioterapia último recurso, 482-483, 482*t*
subgrupos
consideraciones especiales
anciano, 487-488
linfomas
relacionados con sida, 485
testiculares, 487
LPSNC, 486-487
TLTT, 485-486, 485*t*
tratamiento inicial
estadio avanzado, 474-475
localizado, 475-476
periférico de linfocitos T, 477-478
plasmoblástico (LPB), 535
primario
cavidades (LPC), 524, 529-530
mediastínico de linfocitos B (LPMB), 467, 476
sistema nervioso central (LPSNC), 303-304, 486-487, 536-537
testicular primario (LTP), 487
tiroideo, 260
Listeria, 409
LLA. *V.* Leucemia linfoblástica aguda
LLB. *V.* Linfoma linfoblástico
LLC. *V.* Leucemia linfocítica crónica
LLP. *V.* Linfoma linfocítico pequeño
LMA. *V.* Leucemia mieloide aguda
LMA-t. *V.* LMA relacionada con tratamiento
LMC. *V.* Leucemia mieloide crónica
Lobulectomía, 100
Lomustina, 301
dosis y pautas habituales, 789
efectos secundarios, 789
indicaciones principales, 788
mecanismo de acción, 788
precauciones especiales, 789
Lorazepam
estados confusión aguda, 682
náuseas, vómitos, 554*t*
LPA. *V.* Leucemia promielocítica aguda
LPB. *V.* Linfoma plasmoblástico
LPC. *V.* Linfoma primario de cavidades
LPL. *V.* Leucemia prolinfocítica
LPMB. *V.* Linfoma primario mediastínico linfocitos B

LPSNC. *V.* Linfoma primario del SNC
LRP. *V.* Linfadenectomía retroperitoneal
LTP. *V.* Linfoma testicular primario
Luliberina (LHRH), 240-241
Lung Screening Study, 95

M

Macroglobulinemia de Waldenström (MW), 491
  consideraciones generales, 509-510
  diagnóstico, presentación, 509
  tratamiento y objetivos del tratamiento, 509-511
MammaPrint®, análisis, 185
Mamografía, 175
Manitol
  edema cerebral, 307, 622
  linfoma de Hodgkin, 448
Mecloretamina, 8
  dosis y pautas habituales, 789
  efectos secundarios, 790
  indicaciones principales, 789
  linfoma cutáneo de linfocitos T, 473
  mecanismo de acción, 789
  precauciones especiales, 789-790
  trombocitemia esencial, 423, 423
Mediana de supervivencia, 50
Medroxiprogesterona, 348-349
Meduloblastoma (grado IV de la OMS)
  características, 302-303
  tratamiento, 303
Megestrol, cáncer de mama, 195-196
Melanoma
  estadificación TNM, 280, 281*t*
  evolución natural
    etiología y epidemiología, 277-278
    lesiones
      precursoras, genética, melanoma familiar, 278
      primarias, 278-279
    melanoma ocular, 280
    metástasis, patrones de, 279-280
  ocular, 280
  supervivencia, 282*t*
  tratamiento
    complementario, 283
    experimental y futuro, 289-290
    metástasis
      bioterapia, 284-286
      bioquimioterapia, 287-288
      quimioterapia, 286-287
      tratamiento
        quirúrgico, 280-282
        regional, 288-289
        sistémico, 283-284
Melfalán
  dosis y pautas habituales, 790-791
  efectos secundarios, 791
  indicaciones principales, 790
  mecanismo de acción, 790
  mielofibrosis primaria, 425-426

mieloma múltiple, 501-503
precauciones especiales, 791
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), 252
Menopausia prematura, 61
Mercaptopurina
dosis y pautas habituales, 791
efectos secundarios, 791-792
indicación principal, 791
leucemia linfoblástica aguda, 376
mecanismo de acción, 791
precauciones especiales, 791
Mesna
dosis y pautas habituales, 792
efectos secundarios, 792
indicaciones principales, 792
mecanismo de acción, 792
precauciones especiales, 792
sarcoma
Ewing, 328
partes blandas, 317-318
Metadona, 662-664, 663*t*, 664*t*
Metástasis
cerebral
incidencia, 304
tratamiento, 304-305
leptomeníngea, 305
administración, 306
complicaciones, 306
pautas para quimioterapia, 305-306
ósea, 632
aislada, 111
hallazgos radiológicos, 633
signos clínicos, 632-633
tratamiento, 633-635
Metayodobencil-guanidina (MIBG), 274
Metirosina, 275
Metotrexato
cáncer
cabeza y cuello, tratamiento, 82
mama, 188, 191
pene, 248
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 793
efectos secundarios, 793-794
indicaciones principales, 793
infiltrados subaracnoideos malignos, 646
leucemia mieloide aguda recidivante, 358
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475*t*
primario del SNC, 304
mecanismo de acción, 792-793
metástasis leptomeníngeas, 305
neoplasia trofoblástica gestacional, 227-228, 227*t*
osteosarcoma, 332-334
precauciones especiales, 793
MFP. *V.* Mielofibrosis primaria
MIBG. *V.* Metayodobenzil-guanidina
Micosis fungoide (MF), 472
clasificación TNMB, 293*t*
etiología y epidemiología, 293

presentación clínica, 293-294, 294*t*
tratamiento, 294-295
Microglobulina β_2, mieloma múltiple, 493, 495*t*
Midostaurina
dosis y pautas habituales, 794
efectos secundarios, 794-795
indicaciones principales, 794
mecanismo de acción, 794
precauciones especiales, 794
Mielofibrosis primaria (MFP)
diagnóstico, 423-424
nuevos tratamientos, 426
pautas de tratamiento, 425
anemia, 425
esplenomegalia, 425-426
intención curativa, 426
Mieloma múltiple (MM)
complicaciones, 507-509
diagnóstico, 493-495, 493*t*
epidemiología, 495
estadificación, 494*t*, 495*t*
factores pronósticos, 496
gammapatía monoclonal de significado incierto, 492-493
proteína M, 491-492
radioterapia, 506
trasplante de hemocitoblastos, 505-506
tratamiento
inicial, 496-506
objetivos, 495-496, 497*t*
Mitomicina, 699
cáncer anal, 148-149
carcinoma gástrico, 128
dosis y pautas habituales, 795
efectos secundarios, 795
indicaciones principales, 795
mecanismo de acción, 795
precauciones especiales, 795
Mitotano
carcinoma corticosuprarrenal, 271-273
dosis y pautas habituales, 796
efectos secundarios, 796
indicaciones principales, 796
mecanismo de acción, 796
precauciones especiales, 796
Mitoxantrona
cáncer de próstata, 242
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 796
efectos secundarios, 797
indicaciones principales, 796
leucemia
linfoblástica aguda, 375, 387
mieloide aguda
adulto, 351, 352*t*, 353
recidivante, 358-360
promielocítica aguda, 368*t*
mecanismo de acción, 796
precauciones especiales, 796-797
MM. *V.* Mieloma múltiple
Modificadores, respuesta biológica, 4, 66

clasificación, 693-694, 696*t*
sarcoma de Kaposi, 527*t*
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), 174, 700
Morfina, 661-662
Mostazas nitrogenadas, 294, 423, 696. *V. también* Mecloretamina
MRC/ECOG. *V.* Pautas afines, Berlín-Frankfurt-Münster (BFM)
MSKCC. *V.* Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Mucositis
sarcomas partes blandas, quimioterapia, 321
tratamiento cáncer de cabeza y cuello, 89
Muerte celular, 2-3, 3*f*
Multirresistencia, 11, 14
M-Vax (vacuna de células tumorales autólogas), 44
MW. *V.* Macroglobulinemia de Waldenström
Mycobacterium
avium, 531
tuberculosis, 573

N

Nab-paclitaxel, cáncer de mama, 192
National Cancer Institute (NCI), 57, 95
Náuseas, 550-555, 551*t*, 552-553*t*, 554*t*, 668-669
NCI. *V.* National Cancer Institute
Nefropatía, prevención por ácido úrico, 346-347
Nefrotoxicidad, 59, 334
Neisseria meningitidis, 567
Nelarabina
dosis y pautas habituales, 797
efectos secundarios, 797-798
indicaciones principales, 797
mecanismo de acción, 797
precauciones especiales, 797
Neoplasia/s
anal intraepitelial, 538
cervical intraepitelial, 528
maligna/s
asociada al VIH, 523-524
linfoma
no hodgkiniano, 530-536, 532*t*, 533*t*
primario de cavidades, 529-530
primario del SNC, 536-537
no definidas por el sida, 539-540
sarcoma de Kaposi
epidemiología, 524-525
estadificación, 526, 526*t*
manifestaciones, evaluación del paciente, 525
tratamiento, 526-528, 527*t*
virus
herpes asociado, 524
papiloma humano, tumores malignos asociados, 537-539
mieloproliferativas (NMP), 418
mielofibrosis primaria
diagnóstico, 423-424
nuevos tratamientos, 426
pautas de tratamiento, 425-426
policitemia verdadera
diagnóstico, 418-419
evolución, resultado, 421

fármacos mielodepresores, 420-421
flebotomía, 419-420
tratamiento
antitrombótico, 420
complementario, 421
objetivos, 420-421
síndrome mielodisplásico, 426-427
clasificación, 428, 428*t*, 429*t*
diagnóstico, 427-428
pronóstico, 428-429
tratamiento, 429-435, 430*t*, 431*t*
trombocitemia esencial
diagnóstico, 421-422
pautas de tratamiento, 422-423
no definitorias de sida (NMNDS), 523-524, 539-540
síndrome de la vena cava superior, 624
trofoblástica gestacional (NTG)
diagnóstico, 226
estadificación, 226, 227*t*
factores pronósticos, 226
histología, 225
manifestaciones clínicas, 226
pruebas de detección, 226
tratamiento, 226-228, 227*t*
Neumonía
aspiración, 90
Pneumocystis carinii
complicaciones, leucemia linfocítica crónica, 409
diseminación, 576
profilaxis, 531
Neurolépticos, 681*t*, 682
Neurotoxicidad, 59
efectos secundarios de la quimioterapia, 561-562
leucemias agudas, 354
Neutrocitopenia
fiebre, 580-584
papel de infección, 571
Nilotinib, 32
dosis y pautas habituales, 798
efectos secundarios, 799
indicaciones principales, 798
leucemia mieloide crónica, 402
mecanismo de acción, 798
precauciones especiales, 798-799
Nilutamida
dosis y pautas habituales, 799
efectos secundarios, 799-800
indicaciones principales, 799
mecanismo de acción, 799
precauciones especiales, 799
Nitrosoureas, 8, 697
carcinoma gástrico, 128
melanoma, 286
NMNDS. *V.* Neoplasias malignas no definitorias de sida
NMP. *V.* Neoplasia mieloproliferativa
Nomograma, superficie corporal
adultos, 843*t*
niños, 844*t*
NPT. *V.* Nutrición parenteral total
NTG. *V.* Neoplasia trofoblástica gestacional

Nutrición
estado alterado, 560-561
parenteral total (NPT), 561
tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, 87-88

O

Obesidad, modificación de dosis, 704-705
Ofatumumab, 41
dosis y pautas habituales, 800
efectos secundarios, 800-801
indicaciones principales, 800
leucemia linfocítica crónica, 412
mecanismo de acción, 800
precauciones especiales, 800
Olaparib
dosis y pautas habituales, 801
efectos secundarios, 801
indicaciones principales, 801
mecanismo de acción, 801
precauciones especiales, 801
Oligodendroglioma (grados II y III OMS)
características, 301-302
tratamiento, 302
Onco Vax®, 44
OncotypeDx®, 185-186
Ondansetrón, 682
Oprelvekina, 615-616
dosis y pautas habituales, 802
efectos secundarios, 802
indicaciones principales, 802
mecanismo de acción, 801
precauciones especiales, 802
síndrome mielodisplásico, 435
Orquiectomía, enfermedad metastásica, 240
Osteosarcoma
administración, precauciones especiales, 332-333
complicación, 333-334
consideraciones generales, 331
fármacos eficaces, 331
pauta recomendada, 331-332
quimioterapia, 331
altas dosis, 334-335
Ovariectomía, cáncer de mama, 195-196
Oxaliplatino
cáncer
colorrectal, 143
conductos biliares, 165-166
páncreas, 159
carcinoma gástrico, 131-132
dosis y pautas habituales, 802-803
efectos secundarios, 803
indicaciones principales, 802
mecanismo de acción, 802
precauciones especiales, 803
Oxcarbazepina, 307

P

Pacientes ancianos, leucemia mieloide aguda
autotrasplante de hemocitoblastos, 364
azaciticina, 365
citarabina, 363-364
dosis elevadas, 363-364
clofarabina, 365
daunorubicina, 362-263
decitabina, 365
gemtuzumab ozogamicina, 364
generalidades, 361-362
idarubicina, 363
linfoma no hodgkiniano, 487-488
miniTH con acondicionamiento de intensidad reducida, 364-365
pauta CHOP, 487
tratamiento
inducción, 362-363
tras la remisión, 363-364
Paclitaxel
cáncer
cabeza y cuello
actividad de la monoterapia, 81
poliquimioterapia, enfermedad metastásica, 84-85
radiosensibilizante, 85-86
cuello uterino, 204
endometrial, 208*t*, 209
esofágico, 126
gástrico, 132
mama, 189-192
metastásis origen desconocido, 521
no microcítico de pulmón, 105, 105*t*, 107*t*
ovario, 215-220, 216*t*
testículo, 247
derrames peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 804
efectos secundarios, 804-805
quimioterapia cáncer, 548-549
fijado a proteínas
dosis y pautas habituales, 805
efectos secundarios, 805-806
indicaciones principales, 805
mecanismo de acción, 805
precauciones especiales, 805
indicaciones principales, 804
mecanismo de acción, 803-804
pauta habitual previa a tratamiento, 804
precauciones especiales, 804
sarcoma/s
Kaposi, 528
uterinos, 210
Palonosetrón, 552*t*, 554*t*
Pamidronato
dosis y pautas habituales, 806
efectos secundarios, 806
hipercalcemia, 631
indicaciones principales, 806
mecanismo de acción, 806
metástasis óseas, 635
mieloma múltiple, 507
precauciones especiales, 806
Panitumumab

cáncer de intestino grueso, 143
dosis y pautas habituales, 807
efectos secundarios, 807
indicaciones principales, 807
mecanismo de acción, 807
precauciones especiales, 807
Paracentesis, 641
Paracetamol, 672
Paraganglioma
descripción y diagnóstico, 274
tratamiento
cirugía, 274-275
quimioterapia, 275
radioterapia, 275-276
Paroxetina, 421, 686*t*, 687*t*
Pasireotida, 162, 820
Pauta
AF5FU 2s, cáncer
colon, 145
rectal, 146
EPOCH-RR de corta duración, linfoma no hodgkiniano, 531, 532*t*
FOLFOX 6 modificada (FOLFOX 6m), 142, 145-146
ICE, linfoma
Hodgkin, 448, 449*t*
no hodgkiniano, 483*t*
LCM 2, 479*t*
MACOP-B, linfoma no hodgkiniano, 475
MAID, 318
m-BACOD, linfoma no hodgkiniano, 475
MEC, leucemia mieloide aguda, 359
MOPP, linfoma Hodgkin, 443*t*, 445
PCV, 301
Pro-MACE-CytaBOM, 475
R-CDE, 532, 532*t*
R-CHOP
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475-476
escasa malignidad, 470
no hodgkiniano, 487-488, 531
leucemia mieloide crónica, 478
R-HiperCVAD/MA, tandas
linfoma células manto, 479*t*
LB, 480-481
RVD, 503-504
Stanford V, linfoma de Hodgkin, 443*t*
TAC, cáncer de mama, 190
TAD-ADM, leucemia mieloide aguda, 353
VAdCA, sarcoma de Ewing, 329
VAdriaC, sarcoma de Ewing, 328
VAI, sarcoma de Ewing, 328
VMP, 502-503
XELOX, 143
Pazopanib, 30
cáncer renal, 255
dosis y pautas habituales, 808
efectos secundarios, 808
indicaciones principales, 808
mecanismo de acción, 808
precauciones especiales, 808
Pegfilgrastim

dosis y pautas habituales, 809
efectos secundarios, 809
indicaciones principales, 809
mecanismo de acción, 809
precauciones especiales, 809
sarcomas de partes blandas, 320
Pemetrexed
carcinoma broncopulmonar, cáncer no microcítico de pulmón, 105, 105*t*, 107*t*, 107*t*, 111-112
dosis y pautas habituales, 810
efectos secundarios, 810
indicaciones principales, 810
mecanismo de acción, 809-810
precauciones especiales, 810
Penicilamina, 605
Penicilina, 589, 605
Pentamidina, 590
Pentostatina
dosis y pautas habituales, 811
efectos secundarios, 811
indicaciones principales, 811
mecanismo de acción, 811
micosis fungoide, 295
precauciones especiales, 811
tricoleucemia, 415
Percepción del dolor, 650
Perfil de expresión génica (PEG), 460-463, 467
Perfusión hepática percutánea (PHP), 163
Perifosina, 35
Pertuzumab, 25
PHP. *V.* Perfusión hepática percutánea
Pilocarpina, 556
Pimecrolimús, 565
Piperacilina/tazobactam, 581*t*, 582, 585, 587
Piridoxina, 434
Plasmodium falciparum, 570
Plerixafor, 505
Pneumocystis jiroveci (carinii), 411
Podophyllum peltatum, 698
Policitemia verdadera (PV), 418
diagnóstico, 418-419
evolución, resultado, 421
pautas de tratamiento
fármacos mielodepresores, 420-421
flebotomía, 419-420
pruebas complementarias, 421
tratamiento antitrombótico, 420
objetivos, 419
Poliglutamato de paclitaxel, 218
Poliquimioterapia
cáncer de cabeza y cuello
enfermedad metastásica, 83-85, 83*t*
tratamiento
inducción, 86-87
posquirúrgico, 86
eficacia
clínica, 12
razones, 10-11
selección del fármaco, principios, 11-12
Politerapia, 67
Pomalidomida, 425, 505

Posaconazol, 589, 592
Potencial emético, 550, 551*t*
Pralatrexato
  dosis y pautas habituales, 812
  efectos secundarios, 812
  indicaciones principales, 812
  mecanismo de acción, 812
  precauciones especiales, 812
Prazosina, 275
Prednisolona
  linfoma folicular, 471*t*
  macroglobulinemia de Waldenström, 510
Prednisona
  cáncer de próstata, 242
  leucemia linfoblástica aguda, 376
  linfoma difuso de linfocitos B grandes, 475-476, 475*t*
  micosis fungoide, 294
  mielofibrosis primaria, 425
  mieloma múltiple, 501-503
Pregabalina, 673
Prevención de cáncer secundario, cáncer de cabeza y cuello, 91
Primidona, 308*t*
Problemas
  endocrinos, 60
  psiquiátricos, 678
    ansiedad, 688-691, 689*t*
    depresión, 683-687, 685*t*, 686*t*, 687*t*
    estados de confusión aguda, 678-683, 681*t*
    insomnio, 691-692
Procarbazina, 301
  dosis y pautas habituales, 813
  efectos secundarios, 813
  indicaciones principales, 812
  mecanismo de acción, 812
  precauciones especiales, 813
Proclorperazina, 147, 552*t*, 554*t*, 690, 708
Productos
  naturales, 698-699
  tumorales, 53
Profilaxis
  anticitotóxica, osteosarcoma, 333
  antimicótica, 592
  antivírica, 593
  lisis tumoral, 481
Proteína
  monoclonal (proteína M), 491-492
  señalización intracelular, inhibición, 30
    inhibidoresde la vía PI3K, AKT, y mTOR, 34-35
    tirosina cinasa Bcr-Abl, 31-32
    vía de las cinasas Raf/MAP, 32-34
Prueba antiglobulina directa, 406
Pseudomonas, 576, 588*t*
  aeruginosa, 589
Psoraleno, 294
  radiación ultravioleta (PUVA), 294
PTT. *V.* Púrpura trombocitopénica trombótica
Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), 598-599
PUVA. *V.* Psoraleno y radiación ultravioleta
PV. *V.* Policitemia verdadera

Q

Quimioterapia, 65-66
  intraperitoneal, 217-218
  intravesical
    administración y seguimiento, 234-235
    complicaciones del tratamiento, 234-235
    pautas de tratamiento, 235
    respuesta al tratamiento, 235
    selección
      pacientes, 235
      tratamiento, 235
  sistémica
    complicaciones, 238
    fármacos y pautas, 236, 237*t*
    respuesta al tratamiento, 236-238
    seguimiento, 238
Quinupristina-dalfopristina, 581*t*, 589

R

Radioinmunoconjugados anti-CD20, 471
  carcinoma esofágico, 124-125
Radioterapia (RT), 65
  cáncer
    anal, 148
    mama, 182-183
    páncreas, 154
  carcinoma/s
    corticosuprarrenal, 271
    tiroideos y suprarrenales, 275
  cáncer
    anaplásico tiroideo, 267
    diferenciado tiroideo, 264-266
    medular tiroideo, 266
    microcítico de pulmón, 117
  compresión medular, 619-620
  derrames pericárdicos, 645
  externa, dolor óseo metastásico, 674
    metástasis óseas, 634
  feocromocitoma, paraganglioma, 275-276
  fraccionada, 100
  holocraneal (RTHC), 303-304, 487, 537
  linfoma
    Hodgkin, 439*t*, 442-443
    no hodgkiniano, 487-488, 531, 484-485
  melanoma, 288-289
  metástasis cerebrales, 305
  mielofibrosis primaria, 425-426
  mieloma múltiple, 506
  paraganglioma, 275-276
  sarcoma de Kaposi, 527
Raloxifeno
  cáncer de mama, 193
  dosis y pautas habituales, 814
  efectos secundarios, 814
  indicaciones principales, 814
  mecanismo de acción, 814
  precauciones especiales, 814

RAN. *V.* Recuento absoluto de neutrófilos
Rapamicina en mamíferos (mTOR), vía de la diana, 163, 255
Rasburicasa
  leucemias agudas, 347
  síndrome de lisis tumoral, 628-629
RC. *V.* Respuesta completa
Receptor del factor de crecimiento
  endotelial vascular (VEGFR), 162-163
  estrógenos, cáncer de mama, 185
  insulinoide (IGFR), 162-163
    tipo 1 (IGF1R), 26-27
  progesterona, cáncer de mama, 185
  tirosina cinasa (RTK), 22, 27-30
RECIST. *V.* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN), 350, 527, 527, 720
Resección transuretral (RTU), cáncer de vejiga urinaria, 233
Resistencia
  adquirida, 13
  antineoplásicos, 12-13
    ausencia de selectividad, 15
    causas
      bioquímicas, 13-14
      farmacológicas, 14-15
    cinética celular, 13
  farmacológica pleiotrópica, 14. *V. también* Multirresistencia
  natural, 13
Resonancia magnética (RM)
  cáncer
    cuello uterino, 201
    mama, detección, 174
    no microcítico de pulmón, 99
    tiroideo y suprarrenal, 269
  compresión medular, 618-619
  linfoma no hodgkiniano, 530
  sarcomas de partes blandas, 315
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), 315
Respuesta
  a tratamiento
    cambio subjetivo, consideraciones CDV, 54-55
    consideraciones, 50-51
    definiciones, 50
    respuesta objetiva, 51-54
    supervivencia, 50
  completa (RC), definición, 52
    leucemias agudas, 349-351
  objetiva, medidas
    cambios estado general, 54
    enfermedad evaluable, 53-54
    productos tumorales, 53
    tamaño tumor, 51-53
  parcial
    definición, 52
    leucemias agudas, 351
Ridaforolimús, 35
Rituximab, 40
  dosis y pautas habituales, 815
  efectos secundarios, 816-817
  indicaciones principales, 815
  leucemia linfocítica crónica, 410-411
  linfoma

difuso de linfocitos B grandes, 475-476, 475*t*, 474
escasa malignidad, 472
folicular, 469, 471*t*
no hodgkiniano, 532*t*
macroglobulinemia de Waldenström, 511
mecanismo de acción, 815
precauciones especiales, 815-816
tricoleucemia, 415
RM. *V.* Resonancia magnética
Romidepsina
dosis y pautas habituales, 817
efectos secundarios, 817-818
indicaciones principales, 817
mecanismo de acción, 817
precauciones especiales, 817
RT. *V.* Radioterapia
RTHC. *V.* Radioterapia holocraneal
RTK. *V.* Receptores tirosina cinasa
RTU. *V.* Resección transuretral

S

Sales metálicas, 697
Sarcoma
alveolar de partes blandas, 316
estroma endometrial (SEE), 209-210
Ewing, quimioterapia, 328-331
características del tumor, 325-328, 326-327*t*
dosis elevada, 330-331
modificaciones de la dosis, 329
pauta
alternativa, 329
CyVADIC, 328-329
VAI en altas dosis, 328
respuestas, 329-330
secundario, 330
tratamiento primario, 328
inclasificable, 310
Kaposi (SK)
epidemiología, 524-525
estadificación, 526, 526*t*
presentación, evaluación paciente, 525-526
tratamiento, 526-528, 527*t*
óseo, 324, 335
estadificación
evaluación, 325
sistema de estadificación AJCC, 324-325
tumor sistema de la sociedad de tumores osteomusculares, 325
generalidades, objetivos terapéuticos, 325-328, 326-327*t*
histiocitoma fibroso maligno óseo, 335
osteosarcoma
administración, precauciones especiales, 332-333
complicaciones, 333-334
consideraciones generales, 331
fármacos eficaces, 331
pautas recomendadas, 331-332
quimioterapia
en dosis elevadas, 334-335
función, 331

recidiva, tratamiento de la enfermedad resistente, 334
partes blandas
evaluación, 313-314*t*
metástasis, 311
pronóstico, 315
quimioterapia
complicaciones, 320-322
consideraciones generales, objetivos tratamiento, 316
fármacos eficaces, 317
precauciones especiales, 322
respuesta al tratamiento, 315-316
secundaria, 319-320
tipos, 310-311
tratamiento principal, 314-315
tiroideo, 260
uterino
estadificación, 210
factores pronósticos, 210
histología, 209
presentación clínica, diagnóstico, 209-210
tratamiento, 210
Sargramostim
cáncer microcítico de pulmón, 118
dosis y pautas habituales, 818-819
efectos secundarios, 819
indicaciones principales, 818
linfoma de Hodgkin, 450
mecanismo de acción, 818
precauciones especiales, 819
Sedación por opioides, 668
SEE. *V.* Sarcoma del estroma endometrial
Seminoma, estadios clínicos I y II, 244
Sida. *V.* Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
Síndrome
Barrett, esofagitis, 121
Beckwith-Wiedemann, 268
Birt-Hogg-Dubé (BHD), 251
carcinoide, 135-136
Fanconi, 334
hemorrágico
otros tratamientos, 615-616
tratamiento con transfusión, 608-615, 611*t*
inmunodeficiencia adquirida (sida), neoplasias malignas, diagnóstico, 523. *V. también* Neoplasia maligna asociada al VIH
Klinefelter, 247
liberación de citocinas, 547-548
Li-Fraumeni, 268
lisis tumoral, 627
prevención, 627-628
tratamiento, 628-629
vigilancia, 628
MEN. *V.* Síndrome, neoplasia endocrina múltiple
MEN-1. *V.* Síndrome, neoplasia endocrina múltiple, tipo 1
MEN-2a. *V.* Síndrome, neoplasia endocrina múltiple, tipo 1
MEN-2b. *V.* Síndrome, neoplasia endocrina múltiple, tipo 1
mielodisplásico (SMD), 426-427, 429, 432-433, 434
clasificación, 428, 428*t*, 429*t*
diagnóstico, 427-428
pronóstico, 428-429
tratamiento

cuidados complementarios, 434-435
estrategia general, 429-430, 430*t*
factores crecimiento, 430-431, 431*t*
fármacos específicos, 431-434
otros fármacos, 434
neoplasia endocrina múltiple (MEN), 259
tipo 1 (MEN-1), 160
tipo 1 (MEN-2a), 274
tipo 1 (MEN-2b), 274
Stevens-Johnson, 307
vena cava superior (SVCS), 617, 622
diagnóstico histológico, 623
evaluación radiológica, 623
neoplasias, 624
síntomas, signos, 622-623
tratamiento, 623
trombos, 624
Síntesis o función macromolecular, 2
Sipuleucel-T, 43-44
cáncer de próstata, 242
dosis y pautas habituales, 819-820
efectos secundarios, 820
indicaciones principales, 819
mecanismo de acción, 819
precauciones especiales, 820
Sistema
nervioso central (SNC), 15
cáncer no microcítico de pulmón, 99
efectos secundarios ifosfamida, 321, 778
linfoma difuso de linfocitos B grandes, 475-476, 475*t*, 474, 476
reticuloendotelial (SRE), 566, 570
Sistema de estadificación integrada, University of California, Los Angeles (UISS), 252
Sistemas de estadificación
AIDS Clinical Trials Group, 526, 526*t*
Musculoskeletal Tumor Society, 311-312
SK. *V.* Sarcoma de Kaposi
SMD. *V.* Síndrome mielodisplásico
SNC. *V.* Sistema nervioso central
Sobrediagnóstico, 95
Sorafenib, 33
cáncer renal, 254
carcinoma hepatocelular, 170-171
dosis y pautas habituales, 821
efectos secundarios, 821-822
indicaciones principales, 821
mecanismo de acción, 821
precauciones especiales, 821
Sorangium cellulosum, 698
SRE. *V.* Sistema reticuloendotelial
SSE. *V.* Supervivencia sin enfermedad
SSP. *V.* Supervivencia sin progresión
Staphylococcus
aureus, 409, 575, 588-589, 588*t*
epidermidis, 588*t*, 589
Streptococcus pneumoniae, 409, 567, 570, 575
Sunitinib, 29
cáncer renal, 254
dosis y pautas habituales, 823
efectos secundarios, 824
indicaciones principales, 823

mecanismo de acción, 823
precauciones especiales, 823
tumores carcinoides, 137
Supervivencia
sin enfermedad (SSE), 50, 437
sin progresión (SSP), 50
Surveillance, Epidemiology and End Results database, 138
SVCS. *V.* Síndrome de la vena cava superior

T

Talco, tratamiento del derrame pleural, 638, 639
Talidomida
dosis y pautas habituales, 829
efectos secundarios, 829
indicaciones principales, 828-829
mecanismo de acción, 828
mielofibrosis primaria, 425
mieloma múltiple, 500, 501-502
precauciones especiales, 829
Tamaño del tumor, 51
categorías de respuesta, 52
curvas de supervivencia, 53
lesiones iniciales, 51
tiempo hasta progresión, 52
Tamoxifeno
cáncer de mama, 193-195
dosis y pautas habituales, 825
efectos secundarios, 825
indicaciones principales, 824-825
mecanismo de acción, 824
precauciones especiales, 825
tromboembolia, 600
Tasa de supervivencia global, 50
Taxanos
cáncer
mama, 188-189
tiroideo, 267
carcinoma gástrico, 128
melanoma, 286
tumores de estroma o células granulosa, 225
TC. *V.* Tomografía computarizada
TCG. *V.* Tumor de células de la granulosa
TCP. *V.* Túbulos contorneados proximales
TDDM. *V.* Tratamiento dirigido contra dianas moleculares
TE. *V.* Trombocitemia esencial
Técnicas inmunohistoquímicas (IHQ), cáncer de mama, 176
Temozolomida
dosis y pautas habituales, 826
efectos secundarios, 826
glioma, 300
indicaciones principales, 826
mecanismo de acción, 825
melanoma, 286
precauciones especiales, 826
Temsirolimús, 34
cáncer renal, 255
dosis y pautas habituales, 87, 827
efectos secundarios, 827

indicaciones principales, 827
mecanismo de acción, 826-827
precauciones especiales, 827
Tenipósido
dosis y pautas habituales, 828
efectos secundarios, 828
indicaciones principales, 828
mecanismo de acción, 828
precauciones especiales, 828
TEPT. *V.* Trastorno por estrés postraumático
Terapia hormonal restitutiva (THR), 173-174
TH. *V.* Trasplante de hemocitoblastos
THR. *V.* Terapia hormonal restitutiva
THSP. *V.* Trasplante hemocitoblastos de sangre periférica
Tiempo
hasta progresión, 52
tromboplastina parcial activado (TTPa), 598
Tiflitis, 588
Tioguanina, leucemias agudas, 353
Tiotepa
derrames
pericárdicos, 645
peritoneales, 643
dosis y pautas habituales, 830
efectos secundarios, 830
indicaciones principales, 829
infiltrados subaracnoideos malignos, 647
mecanismo de acción, 829
metástasis leptomeníngeas, 306
precauciones especiales, 830
Tirosina cinasa, 701
Bcr-Abl, 2, 31-32
Tirotropina (TSH), 259, 442
TLTT. *V.* Trastorno linfoproliferativo tras el trasplante
TMMM. *V.* Tumor maligno mixto de Müller
TNEP. *V.* Tumor neuroendocrino pancreático
TNM Committee of the International Union Against Cancer, 47
Tomografía computarizada (TC)
cáncer
cabeza y cuello, 73
metástasis de origen desconocido, 516
pancreático, 152-153
tiroideo, 262
vesical, 233
carcinoma
esofágico, 121
compresión medular, 618-619
detección de cáncer de pulmón, 95
espiral, 95
melanoma, 280
sarcomas de partes blandas, 315
tamaño tumoral, inicial, 51
tumor cerebral, 298
Tomografía por emisión positrones (TEP)
cáncer
cabeza y cuello, 73
cuello uterino, 201
esofágico, 121
metástasis de origen desconocido, 516-518
no microcítico de pulmón, 99

tiroideo y suprarrenal, 262, 269
linfoma
Hodgkin, 440, 444
no hodgkiniano, 464-465
marcada con fluorodesoxiglucosa (FDG-TEP), 52, 464-467, 530
Topotecán
cáncer
cuello uterino, 204
endometrial, 208*t*, 209
ovario, 216*t*
dosis y pautas habituales, 830
efectos secundarios, 831-832
indicaciones principales, 830
leucemia mieloide aguda recidivante, 359
mecanismo de acción, 830
precauciones especiales, 831
Toremifeno
cáncer de mama, 193
dosis y pautas habituales, 831
indicaciones principales, 831
mecanismo de acción, 831
Tositumomab, yodo-131
dosis y pautas habituales, 832
efectos secundarios, 833
indicaciones principales, 832
linfoma
escasa malignidad, 471
no hodgkiniano, 485
mecanismo de acción, 832
precauciones especiales, 832
Toxicidad
no hematológica, modificación de dosis, 703-704
pulmonar, 58, 321
Trabectedina, sarcomas de partes blandas, 317, 320, 322
Transfusiones de trombocitos, 609-612, 611*t*
Trasplante de hemocitoblastos (TH). *V. también* Alotrasplante de hemocitoblastos; Autotrasplante de médula ósea
cáncer de testículo, 247
infecciones, 590-591
leucemia
linfoblástica aguda, 389-391
linfocítica crónica, 413-414
macroglobulinemia de Waldenström, 511
médula ósea, mieloma múltiple, 505-506
sarcoma de Ewing, 330-331
profilaxis de la infección, 593-594
sangre periférica (THSP)
mieloma múltiple, 505-506
neoplasias malignas asociadas a VIH, 535-536
Trastorno
estrés postraumático (TEPT), 690-691
linfoproliferativo tras trasplante (TLTT), 455, 485-486, 485*t*
Trastuzumab
cáncer de mama, 189-192
carcinoma gástrico, 131-132
dosis y pautas habituales, 833-834
efectos secundarios, 834
indicaciones principales, 833
mecanismo de acción, 833
precauciones especiales, 834

Tratamiento
antitrombótico, 420-421
celular, melanoma, 289-290
citotóxico, 186
cáncer
prostático, 241-242
renal, 255
tiroideo, 266
carcinoma corticosuprarrenal, 273
enfermedad
avanzada, 191-193
inicial, 187-191, 188*t*
leucemia mieloide aguda, riesgo favorable, 355-356
respuesta, 186-187
con radioisótopos
ascitis maligna, 642
derrames pericárdicos, 645
dolor óseo metastásico, 674
metástasis óseas, 634
warfarina, 601-602
conservador de la vejiga, 236
consolidación
leucemia
aguda, 350
linfoblástica aguda, adultos, 355*t*, 377, 384
promielocítica aguda, 368*t*
dirigido a la degradación de proteínas, 36-37
a la función, 17
a la inmunomodulación, 37-39
a la señalización celular, 21
proteínas de señalización intracelular, inhibición, 30-35
RTK, inhibición, 27-30
unión ligando-receptor, bloqueo, 21-27
contra dianas moleculares (TDDM), 66
angiogenia, 36
características, 16-17
clasificación y tipo, 17, 18-20*t*
efectos secundarios
anafilaxia, 546-550
cansancio, 557
complicaciones bucales, 555-557
diarrea, 557-558, 559*t*
eritrodisestesia palmoplantar, 562-564, 563*t*
estado nutricional alterado, 560-561
estreñimiento, 558-559
extravasación, 544-546, 545*t*
hipersensibilidad, 546-550, 548*t*
náuseas y vómitos, 550-555, 551*t*, 552-553*t*, 554*t*
neurotoxicidad, 561-562
prueba cutánea con carboplatino, 547*t*
reacciones
a la infusión, 546-550, 549*t*
cutáneas, 564-565
síndrome de liberación de citocinas, 546-550
señalización celular
bloqueo de unión ligando-receptor, 21-27
dirigido contra fenotipo, 40
AcMo dirigidos contra receptores no asociados a proteínas, 40-42
vacunas contra el cáncer, 43-44
inmunomodulación, 37-39

inmunotoxinas, 42-43
proteínas señalización intracelular, 30-35
RTK, inhibición de, 27-30
inmunomodulación, 37-39
por señalización celular, 21
proteínas de señalización intracelulares, inhibición, 30-35
RTK, inhibición, 27-30
unión ligando-receptor
bloqueo, 21-22
factor de crecimiento endotelial vascular, 25-26
familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, 22-25
receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, 26-27
dosis elevadas, linfoma no hodgkiniano asociado al VIH, 535-536
endocrino, cáncer de mama, 184
fibrinolítico, 601-602
transfusiones
directrices generales, 608
hemoderivados, 608-613
irradiados, 614-615
seronegativos para citomegalovirus, 614
leucocitorreducción, 613-614
yodo radiactivo, 264-265
inducción
cáncer de cabeza y cuello, 86-87
leucemias agudas, 351-353, 352*t*
leucemia mieloide aguda, ancianos, 362-363
metaproterenol aerosol, 625
neoadyuvante, 50, 236
quelación, sobrecarga de hierro, 434
Tratamiento del cáncer
cuidados paliativos, 67-68
efectos secundarios tardíos
cardíacos, 58
hematológicos, alteración inmunitaria, 59-60
nefrotoxicidad, 59
neurotoxicidad, 59
pulmonares, 58
otras secuelas
aparato locomotor, 61
insuficiencia gonadal, disfunción, 61
menopausia prematura, 61
problemas endocrinos, 61
psicológicas, problemas sociales, 61
segundas neoplasias
leucemia mieloide aguda, 60
tumores sólidos, otras neoplasias, 60
elección de la modalidad
cirugía, 64-65
modificadores de la respuesta biológica y fármacos dirigidos contra dianas moleculares, 66
quimioterapia, 67
radioterapia, 65
tratamiento mixto, 66-67
objetivos, perspectiva
paciente, 63
médica, 64
vacunas, 43-44
Tremelimumab, 37-38
Tretinoína
dosis y pautas habituales, 835
efectos secundarios, 835-836

indicaciones principales, 835
mecanismo de acción, 835
precauciones especiales, 835
Triazinas, 697
Tricoleucemia, 406, 414-415
Trihexifenidilo, 682
Trióxido de arsénico (ATO), 366
dosis y pautas habituales, 716
efectos secundarios, 716-717
indicaciones principales, 715
leucemia promielocítica aguda
recidivante, 372
tratamiento, 369-371
mecanismo de acción, 715
precauciones especiales, 716
Trombocitemia esencial (TE)
diagnóstico, 421-422
evolución, resultados, 423
pautas de tratamiento, 422-423
Tromboembolia
factores de riesgo, 596
fisiopatología, 596-597
síndromes clínicos, 597-600
tratamiento, 600-603
Trombos, síndrome de la vena cava superior (SVCS), 624
Trombosis vascular aislada, 600-602
TroVax®, 44
TSH. *V.* Tirotropina
TTPA. *V.* Tiempo de tromboplastina parcial activado
Túbulos contorneados proximales (TCP), 250
Tumor/es
células de la granulosa (TCG), 225
estadificación, 225
factores pronósticos, 225
histología, 225
manifestaciones clínicas, 225
tratamiento, 225
células de los islotes pancreáticos, 159-163
células germinativas (TCG), 243
ovario, 223
detección, 223
estadificación, 214*t*, 224
factores pronósticos, 224
histología, 223
presentación clínica, diagnóstico, 223-224
tratamiento, 224
cerebral primario
glioma, 297
astrocitoma, grados
I y II, 298
III y IV, 298-301
oligodendroglioma, 301-304
incidencia, 297
linfoma primario del SNC, 303-304
meduloblastoma, 302-303
de Pancoast, 103
maligno mixto de Müller (TMMM), 209-210
neuroendocrino (TNE), 135
estadios TNM, 135*t*
síndrome carcinoide, 135-136

tratamiento, 136-137
no seminomatosos
cirugía, enfermedad residual, 246
enfermedad estadio
I, 245
II, 245
III, 245-246
seguimiento, 246
tratamiento recomendado, 246
pancreático (TNEP)
epidemiología, 159-160
presentación, 160
tratamiento
principal, 161
tumores células islotes pancreáticos, 161-163
primarios, segundos
leucemia mieloide aguda, 60
tumores sólidos, 60
sarcoma de Ewing (FSE), 325

U

UICC. *V.* International Union Against Cancer
UISS. *V.* Sistema de estadificación integrada University of California, Los Angeles

V

Vacuna
bacilo de Calmette-Guérin (BCG), 233, 288
cáncer de próstata, 242
células dendríticas, 242
melanoma, 289
Vancomicina, 581*t*, 582, 583
dosis y pautas habituales, 836
efectos secundarios, 836-837
indicaciones principales, 836
mecanismo de acción, 836
precauciones especiales, 836
Vandetanib, 30
dosis y pautas habituales, 837
efectos secundarios, 837
indicaciones principales, 837
mecanismo de acción, 837
precauciones especiales, 837
VEB. *V.* Virus de Epstein-Barr
VEGF. *V.* Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR. *V.* Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
Venlafaxina, 195
VHB. *V.* Virus de la hepatitis B
VHC. *V.* Virus de la hepatitis C
VHS. *V.* Virus del herpes simple
Vía cinasas Raf/MAP, 32-34
Vía mTOR. *V.* Rapamicina en mamíferos, vía de la diana
VIH. *V.* Virus de la inmunodeficiencia humana
Vinblastina
cáncer testículo, 247
dosis y pautas habituales, 838
efectos secundarios, 838
indicaciones principales, 838

mecanismo de acción, 838
precauciones especiales, 838
Vincristina, 301
dosis y pautas habituales, 839
efectos secundarios, 838, 839
indicaciones principales, 838-839
leucemia linfoblástica aguda, 376-379, 384, 386
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 475-476, 475*t*, 474, 475*t*
folicular, 471*t*
mecanismo de acción, 838
micosis fungoide, 294
neoplasia trofoblástica gestacional, 227, 227*t*
precauciones especiales, 839
sarcoma
Ewing, 328-330
partes blandas, 317-319
Vinorelbina
cáncer
cuello uterino, 204
mama, 191-192
no microcítico de pulmón, 107*t*, 109
dosis y pautas habituales, 840
efectos secundarios, 840
indicaciones principales, 839
linfoma de Hodgkin, 448
mecanismo de acción, 839
precauciones especiales, 840
Virus
Epstein-Barr (VEB), carcinoma nasofaríngeo, 72
hepatitis
B (VHB), 524
C (VHC), 524
herpes
asociado a sarcoma de Kaposi (VHSK), 524
simple (VHS), 576
inmunodeficiencia humana (VIH), 485
papiloma humano (VPH), cáncer cervicouterino, 199-200
epidemiología, 72
evolución natural, 76
prevención de cáncer secundario, 91
tratamiento, 80, 87
VHL, gen. *V.* Gen de Von Hippel-Lindau
VHSK. *V.* Virus del herpes asociado a sarcoma Kaposi
Vómitos, 550-555, 551*t*, 552-553*t*, 554*t*, 668-669
Vorinostat
dosis y pautas habituales, 840
efectos secundarios, 841
mecanismo de acción, 840
precauciones especiales, 840

X

Xerostomía, 90, 556.

Y

Yodo-131, tositumomab, 42
dosis y pautas habituales, 832

efectos secundarios, 833
indicaciones principales, 832
linfoma
  escasa malignidad, 470
  no hodgkiniano, 485
mecanismo de acción, 832
precauciones especiales, 832

Índice

Title 2
Copyright 3
Colaboradores 5
Prefacio 15
Índice de Capítulos 17
SECCIÓN I: CONSIDERACIONES Y PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y EL TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES RACIONALES 22
1 Base biológica y farmacológica de la quimioterapia del cáncer 22
2 Bases biológicas del tratamiento dirigido contra dianas moleculares 39
3 Evaluación sistemática del enfermo de cáncer y consecuencias del tratamiento 68
4 Selección del tratamiento para el paciente con cáncer 86
SECCIÓN II: QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA DIANAS MOLECULARES DEL CÁNCER HUMANO 92
5 Carcinomas de cabeza y cuello 92
6 Carcinoma broncopulmonar 119
7 Carcinomas del tubo digestivo 147
8 Carcinomas pancreático, hepático, de la vesícula biliar y de los conductos biliares 180
9 Carcinoma de mama 202
10 Cáncer ginecológico 231
11 Cáncer urológico y genital masculino 270
12 Cáncer renal 288
13 Carcinomas tiroideos y suprarrenales 297
14 Melanomas y otras neoplasias cutáneas malignas 318
15 Tumores cerebrales primarios y metastásicos 341
16 Sarcomas de partes blandas 355
17 Sarcomas óseos 370
18 Leucemias agudas 383
19 Leucemias crónicas 447
20 Neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos 473
21 Linfoma de Hodgkin 494
22 Linfoma no hodgkiniano 510

23 Mieloma múltiple, otros trastornos de células plasmáticas y amiloidosis primaria 552
24 Carcinoma metastásico de origen desconocido 576
25 Neoplasias malignas asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana 586
SECCIÓN III: TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS 609
26 Efectos secundarios de la quimioterapia y del tratamiento dirigido contra dianas moleculares 609
27 Etiología, tratamiento y prevención de las infecciones en el paciente oncológico 633
28 Tratamiento con hemoderivados, hemorragia y coagulación 663
29 Urgencias oncológicas y problemas relacionados con los cuidados intensivos: compresión medular, edema cerebral, síndrome de la vena cava superior, anafilaxia, insuficiencia respiratoria, síndrome de lisis tumoral, hipercalcemia y metástasis ósea 686
30 Derrames pleurales, peritoneales y pericárdicos, e infiltrados meníngeos neoplásicos 705
31 Dolor asociado con el cáncer 719
32 Problemas emocionales y psiquiátricos en el paciente oncológico 748
SECCIÓN IV: ANTINEOPLÁSICOS Y FÁRMACOS DIRIGIDOS CONTRA DIANAS MOLECULARES Y SU USO 767
33 Clasificación, uso y toxicidad de la quimioterapia y el tratamiento dirigido contra dianas moleculares de utilidad clínica 767
Apéndice A: Nomograma para determinar el área de superficie corporal en personas adultas a partir de la masa y la altura 926
Apéndice B: Nomograma para determinar el área de superficie corporal en la infancia a partir de la masa y la altura 928
Índice alfabético de materias 930